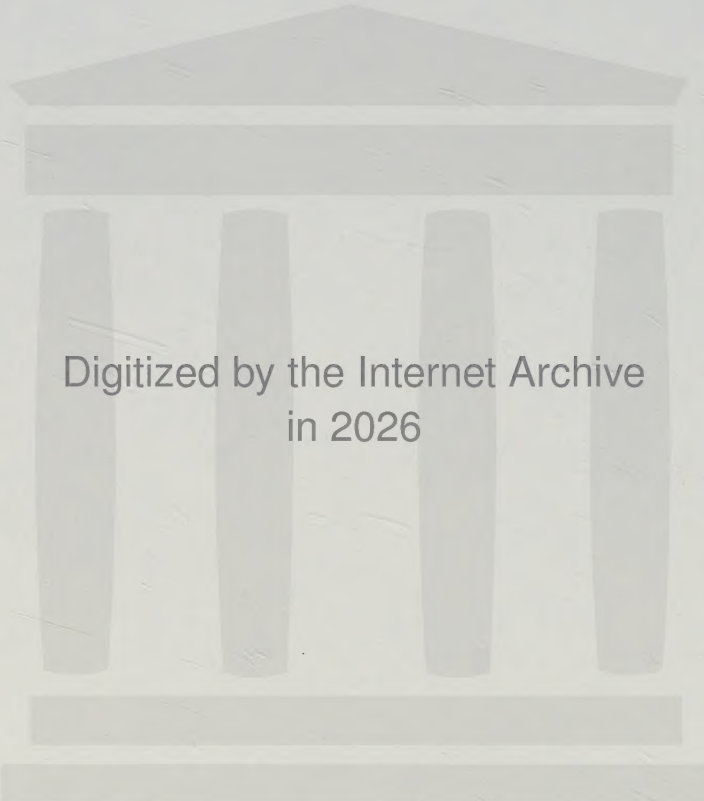


**ERFAHRUNGEN MIT EINER MODIFIZIERTEN
FORMELDIÄT UNTER VERWENDUNG VON
INDUSTRIELLEN FERTIGGERICHTEN
ALS BASISDIÄT FÜR DAS STUDIUM
DES HARNSÄURESTOFFWECHSELS**

Dargestellt am Beispiel der Auswirkungen von zwei verschiedenen
galenischen Zubereitungen von Allopurinol
auf den Harnsäureplasmaspiegel

Henning Born

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. N. ZÖLLNER

ERFAHRUNGEN MIT EINER MODIFIZIERTEN FORMELDIÄT
UNTER VERWENDUNG VON INDUSTRIELLEN FERTIGGERICHTEN
ALS BASISDIÄT FÜR DAS STUDIUM DES HARNSÄURESTOFFWECHSELS

Dargestellt am Beispiel der Auswirkungen von zwei verschiedenen
galenischen Zubereitungen von Allopurinol auf den Harnsäureplasmaspiegel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Henning Born

aus Schwerte

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: PROFESSOR Dr. N. ZÖLLNER

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. GRÖBNER

Dekan: PROFESSOR Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Februar 1977



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A Einleitung: Zielsetzung	10
B Thema	14
I Methodik	14
1. Versuchspersonen	14
1.1. Alter und Geschlecht	14
1.2. Gruppeneinteilung	14
1.3. Berechnung des Kalorienbedarfs	15
2. Versuchsablauf	18
2.1. Versuchstechnik	18
2.2. Verwendete Allopurinolgaben	20
2.3. Versuchseinteilung	21
2.4. Zeitablauf des Versuchs	23
2.5. Zeitpunkt der Blutabnahme und der Ausgabe der modifizierten Formeldiät	24
2.6. Gewichtskontrollen	24
3. Versuchsdurchführung	28
3.1. Blutentnahme	28
3.2. Ausgabe der Basiskost	28
3.3. Tablettenausgabe	32
3.3.1. Ausgabe der Oblaten mit RNA	32
3.3.2. Ausgabe der Tabletten mit Allopurinol	32
4. Labormethoden	34
4.1. Vorbemerkungen	34
4.2. Harnsäurebestimmungen	34
4.2.1. Theoretische Grundlagen	34
4.2.2. Verwendete Lösungen	36
4.2.3. Messung der Extinktionen	38
4.2.4. Vergleich mit einer Standardlösung	40

	Seite
4.2.5. Grundlagen der Berechnungen der Harnsäurekonzentrationen	40
4.2.6. Vorversuch: sog. Zeit-Wirkungs-Kurve	41
4.3. Analysen der Kreatininkonzentrationen im Plasma	43
 II Die modifizierte Formeldiät	 46
1. Grundzüge der Diät	46
1.1. Zielsetzung	46
1.2. Industrielle Fertigprodukte	47
1.3. Formeldiät	48
1.4. RNA-Zulage	50
2. Zusammensetzung der industriellen Fertiggerichte	52
2.1. Zusammensetzung der Grundnahrungselemente	52
2.2. Purinstickstoffgehalt	52
3. Aufstellung und Analyse des Speiseplans für die Fertiggerichte Diätstufe I	56
3.1. Aufstellung des Speiseplans	56
3.2. Analyse der Diätstufe I	59
4. Analyse des Vollkornbrotes	62
5. Analyse der Diätstufe II (Industrielle Fertigprodukte)	63
6. Berechnung der durch die Formeldiät zu deckenden Restkalorien	66
7. Zusammensetzung der Formeldiät	69
8. Herstellung der Formeldiät	71
9. Berechnung der täglichen Formeldiätportionen	73

	Seite
10. Analyse der Diätstufe III (Basisdiät)	74
11. Erlaubte Zusätze	81
11.1. Flüssigkeiten	81
11.2. Gewürze	81
11.3. Medikamente	81
12. RNA-Zulage und Purinstickstoffgehalt der Gesamtdiät (Diätstufe IV)	82
12.1. RNA-Zulage	82
12.2. Purinstickstoffgehalt der Diätstufe IV	83
III. Allopurinolgabe in unserer Ernährungsstudie	85
1. Vorbemerkungen	85
1.1. Harnsäurestoffwechsel	85
1.2. Pharmakologie des Allopurinol	90
2. Unsere galenischen Allopurinolzubereitungen	93
IV. Ergebnisse	95
1. Harnsäurewerte im Plasma	95
1.1. Harnsäurespiegel unter frei gewählter Kost	95
1.1.1. Werte vor Versuchsbeginn	95
1.1.2. Werte des ersten Versuchstages	96
1.2. Harnsäurespiegel unter modifizierter Formeldiät	98
1.2.1. Vorbemerkungen	98
1.2.2. Erster Versuchsabschnitt	101
1.2.3. Zweiter Versuchsabschnitt	102
1.2.4. Dritter Versuchsabschnitt	103
1.2.5. Vierter Versuchsabschnitt	104
1.3. Statistische Bearbeitung	107
1.3.1. Standardabweichungen s und mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$	107

1.3.2.	Methode des Paarvergleichs und des Vergleichs der Meßwerte zweier unabhängiger Meßreihen	113
1.3.2.1.	Paarvergleich	113
1.3.2.2.	Vergleich zweier unabhängiger Meßreihen	114
2.	Plasmakreatininkonzentrationen	118
V.	Diskussion	121
1.	Gemessene Plasmaharnsäurespiegel	121
1.1.	Werte unter frei gewählter Kost und Anstieg der Plasmaharnsäurespiegel zu Beginn des ersten Versuchsabschnittes	121
1.1.1.	Werte unter frei gewählter Kost	121
1.1.2.	Überprüfung der Werte des Punktes 1.1.1.	127
1.1.3.	Anstieg der Plasmaharnsäurespiegel zu Beginn des ersten Versuchsabschnittes	130
1.2.	Plasmaharnsäurespiegel unter 3 Gramm RNA-Belastung ohne Allopurinol	132
1.3.	Diskussion der statistischen Ergebnisse	135
2.	Diskussion der Diät	141
2.1.	Vorbemerkungen	141
2.2.	Prüfung der Konstanz der Diätzusammensetzung	141
2.2.1.	Purinstickstoff	141
2.2.2.	Grundnahrungselemente	142
2.2.3.	Kalorien	144
2.3.	Variabilität unseres Ernährungsmodells	148
2.4.	Einfache Zubereitung unserer modifizierten Formeldiät	149
2.5.	Geschmack der Diät	150
3.	Einschränkungen unseres Ernährungsmodells	151

	Seite
3.1. Vorbemerkungen	151
3.2. Kritik an den hyperurikämischen Harnsäurespiegeln	151
3.3. Kritik an der Basisdiät	152
3.3.1. Allgemein	152
3.3.2. Purinstickstoffberechnungen	152
3.3.3. Einschränkung der Anwendungsmöglichkeiten	153
C Zusammenfassung	155
D Literatur	157

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle	Inhalt	
1	Übersicht über die Versuchspersonen, geordnet nach der lfd. Nummer der VP	16
1a	Übersicht über die Versuchspersonen, geordnet nach der Gruppenzugehörigkeit	
2	Gewichte der Versuchspersonen der Gruppe I	26
3	Vorversuch; Zeit-Wirkungs-Kurve	44
4	Analyse der Fertiggerichte nach Grundnahrungselementen	53
5	Purinstickstoffgehalt der Fertiggerichte	54
6	Analyse der Diätstufe I	60
7	Analyse der Diätstufe II	64
8	Kalorien, welche durch die Formeldiät gedeckt werden müssen	67
9	Analyse der Diätstufe III	75
10	Prozentuale Zusammensetzung der Basisdiät	76
11	Purinstickstoffgehalt der Diätstufen I - IV	84
12	Gruppeneinteilung der Versuchspersonen	97
13	Harnsäureplasmaspiegel unter der modifizierten Formeldiät	99
14	Standardabweichungen s_x und mittlere Fehler $\bar{s}_x$ während des Versuchs	108
15	Vergleich der Harnsäurewerte bei paarweiser Meßanordnung am 17. und 33. VT	116
16	Vergleich der Harnsäurewerte zweier unabhängiger Meßreihen am 17. und 33. VT	117
17	Kreatininplasmaspiegel	119
18	Plasmaharnsäurespiegel am 29. VI. 72	127
19	Vergleich der Zusammensetzung der Diätstufen I bis III im Wochenmittel	146

VERZEICHNIS DER ÜBERSICHTEN

		Seite
Übersicht	Inhalt	
I	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs	22
II	Durchschnittliche Gewichte der Gruppen I und II zu Beginn und am Ende des Versuchs	25
III	Anweisungen an die Versuchspersonen	30
IV	Rezept der Formeldiät	49
V	Schema des Diätaufbaus	51
VI	Speiseplan für die Fertiggerichte	58
VII	Analyse des Vollkornbrotes	62
VIII	Rezeptur und Analyse der Formeldiät	70
IX	Zutaten für die tägliche Gesamtmenge der Formeldiät	72
X	Schema der Zusammensetzung der Basiskost	80
XI	Überblick über den Purinstoffwechsel	86
XII	Angaben über die endogene Uratquote	88
XIII	Purinstoffwechsel mit und ohne Allopurinol	91
XIV	Plasmaharnsäurespiegel am 18.V.1972	95
XV	Plasmaharnsäurespiegel am 1. Versuchstag	96
XVI	Überblick über die Plasmaharnsäurespiegel zu Beginn und am Ende eines jeden Versuchsabschnittes	106
XVII	Durchschnittliche Plasmaharnsäurespiegel am 18.V. und 25.V.1972, geordnet nach männlichen und weiblichen Versuchspersonen	123
XVIII	Gruppenmittelwert und Standardabweichungen der Plasmaharnsäurespiegel am 18. und 25.V.1972	124
XIX	Durchschnittliche Plasmaharnsäurespiegel am 29.VI.1972, geordnet nach männlichen und weiblichen Versuchspersonen	128
XX	Plasmaharnsäureanstieg bei 3 Gramm RNA-Belastung	131

XXI	Plasmaharnsäurespiegel unter 4 Gramm RNA - Belastung	134
XXII	Standardabweichungen und mittlere Fehler an den beiden letzten Meßtagen des zweiten und vierten Versuchsabschnittes	136
XXIII	Standardabweichungen unter freigewählter Kost, Standarddiät, Formeldiät und modifizierter Formeldiät	137
XXIV	Vergleich der Paardifferenzen der gesamten Plasmaharnsäurespiegel der Tablettenform (A) mit den Werten der Tablettenform (B) am 17. und 33. Versuchstag	140

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung	Inhalt	
A	Durchschnittliche Gewichte der Gruppen I und II während des Versuchs	27
B	Vorversuch; Zeit-Wirkungs-Kurve	45
C	Gruppenmittelwerte der Plasmaharnsäure-spiegel während des Versuchs	100
D	Gruppenmittelwert der Plasmaharnsäurespiegel der Gruppe I mit zugehörigen mittleren Fehlern	109
E	Gruppenmittelwert der Plasmaharnsäure-spiegel der Gruppe II mit zugehörigen mittleren Fehlern	110
F	Absolutwerte der Standardabweichungen und der mittleren Fehler für beide Gruppen während des Versuchs	111
G	Gruppenmittelwert der Plasmakreatinin-konzentrationen während des Versuchs	120
H	Prozentuale Zusammensetzung der Diätstufen I bis III sowie der zugehörige Purinstickstoffgehalt	147

A EINLEITUNG

Will man einen bestimmten Stoffwechselvorgang, zum Beispiel den Metabolismus der Harnsäure und ihrer Vorläufer im menschlichen Organismus unter konstanten und reproduzierbaren Bedingungen untersuchen, so ist dies unter den definierten Bedingungen einer Standarddiät oder einer Formeldiät möglich.

Die Formeldiät stellt eine Diätform dar, bei welcher die Grundnahrungselemente Fett, Eiweiß und Kohlenhydrate in möglichst reiner Form (z. B. Kohlenhydrate als Dextrosin^R, Eiweiß als Magermilchsprühpulver und Fett als Sonnenblumenöl) und ohne weitere Zusätze verabreicht werden.

Unter den Bedingungen einer Standarddiät werden die Versuchspersonen mit genau eingewogenen Mengen gebräuchlicher Nahrungsmittel ernährt, wobei die Zusammensetzung dieser Nahrungsmittel bekannt ist (z. B. 20 g Butter, 2 Scheiben Vollkornbrot und 100 g einer bestimmten Käsesorte als Frühstück).

Vergleicht man Experimente, bei denen die beiden genannten Diätformen verwendet wurden, so zeigt sich, daß beide Kostformen für bestimmte Fragestellungen Vor- und Nachteile haben. Die reine Formeldiät hat den Vorteil, in der Zusammensetzung an Grundnahrungselementen und an Kalorien sehr konstant zu sein. Ergebnisse unter dieser Diätform ergeben für die zu untersuchenden Parameter bei einer kleinen Zahl von Versuchsteilnehmern sehr geringe statistische Abweichungen. Die Nachteile der Formeldiät liegen in der faden, abwechslungslosen Ernährungsart der Versuchsteilnehmer. Es ist daher schwer, freiwillige Versuchspersonen über einen längeren Zeitraum mit reiner Formeldiät zu ernähren. Bei der geschmacklich abwechslungsreicheren

Standarddiät ist aber die Konstanz der Nahrungszusammensetzung geringer als bei der Formeldiät. Experimente unter Standarddiätbedingungen müssen daher entweder mit einer größeren Anzahl von Versuchsteilnehmern als bei Formeldiätstudien durchgeführt werden, oder die gemessenen Parameter zeigen bei gleich großer Anzahl von Versuchspersonen größere Schwankungsbreiten.

Ergebnisse von Ernährungsstudien, bei welchen Formeldiäten verwendet wurden, hat für den Fettstoffwechsel vor allem AHRENS jun. (1970) angegeben. Erfahrungen der Münchener Medizinischen Poliklinik liegen in Arbeiten von WOLFRAM und ZÖLLNER (1971) vor. Experimente, die sich mit dem Harnsäurestoffwechsel beschäftigen und bei denen als Basiskost eine Standarddiät verwendet wurde, liegen von mehreren Autoren vor (GRIESCH und ZÖLLNER 1970a, GRÖBNER 1970, SEEGLMILLER et al 1961, SEEGLMILLER et al 1962, WASLIEN et al 1970).

Mit unserer Ernährungsstudie wurde der Versuch unternommen, zwischen beiden bisher erprobten Diätformen einen Mittelweg zu finden. Dabei kam es darauf an, eine Kostform zu verwenden, welche in der Zusammensetzung an Grundnahrungselementen möglichst konstant war und außerdem eine konstante Purinzufuhr gewährleistete. Für die Fragestellung, die mittels dieser Diät geprüft werden sollte (vergleiche unten), sollte keineswegs eine purinfreie Diät verwendet werden, sondern eine purinkonstante Diät.

Wir versuchten daher in unserer Ernährungsstudie die Vorteile der bisher gebräuchlichen Diätformen - Formeldiät und Standarddiät - zu verbinden und deren Nachteile, vor allem Schwankungen in der Purinzufuhr einer Standarddiät, möglichst gering zu halten. Die Nachteile einer reinen Formeldiät bestehen, wie oben bereits angeführt, darin,

daß sie über einen längeren Zeitraum sehr schwer einzuhalten ist, da sie sich geschmacklich als äußerst eintönig, fad und abwechslungslos erweist. Dies versuchten wir dadurch zu vermeiden, daß wir die Formeldiät durch die Gabe von industriell hergestellten, geschmacklich ansprechenden Fertiggerichten modifizierten. Diese Fertiggerichte mußten in der Zusammensetzung der Grundnahrungselemente (Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate), sowie in unserem Fall der Purine weitgehend konstant sein. Zur Lösung dieser Frage kam uns eine Entwicklung der Industrie zugute. Neuerdings werden hochwertige industrielle Fertigmahlzeiten angeboten, von denen jede Portion (Charge) genau festgelegte und eingewogene Mengen an Fleisch, Beilagen oder Soßen enthält. Die Konstanz der Zusammensetzung unserer modifizierten Formeldiät konnte also durch die gleichartige Zusammensetzung jeder einzelnen Charge der industriellen Fertigprodukte wie bei einer reinen Formeldiät erhalten bleiben. Außerdem war die Zubereitung der industriellen Fertigmahlzeiten sehr einfach; die Versuchspersonen konnten sich durch Erwärmen der in Dosen abgegebenen Fertigmahlzeiten diese selbst zubereiten.

Ein weiterer Vorteil der Formeldiät, nämlich ihre Variabilität in der prozentualen Zusammensetzung an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten für verschiedene Experimente mit verschiedenen Fragestellungen und Bedingungen, sollte auch bei unserer modifizierten Formeldiät in weiten Grenzen erhalten bleiben. In unserer Ernährungsstudie sollte der Kalorienbedarf der Versuchsteilnehmer ungefähr zu einem Drittel mit industriellen Fertigprodukten gedeckt werden, die restlichen zwei Drittel sollten durch die Formeldiät gegeben werden. In der prozentualen Zusammensetzung unserer Diätform strebten wir ein Verhältnis der Grundnahrungselemente Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate von 25 (E) : 25 (F) : 50 (KH) an.

Die Tauglichkeit unserer modifizierten Formeldiät, vor allem die Konstanz der verabreichten Mengen an Purinen, wollten wir in unserer Studie anhand des Verhaltens des klinisch wichtigsten Parameters des Harnsäurestoffwechsels, der Plasmaharnsäurekonzentration, prüfen. Wir wollten einerseits feststellen, wie groß die Schwankungen in der Purinzufuhr waren. Diese Schwankungen zeigen einen Einfluß auf die Plasmaharnsäurespiegel und die Größe der zugehörigen Standardabweichungen und mittleren Fehler.

Andererseits wollten wir prüfen, ob unser Modell empfindlich genug war, um unterschiedliche Auswirkungen gleicher Mengen einer bestimmten, den Harnsäurespiegel im Blut beeinflussenden Substanz zu erfassen. Wir wählten das Harnsäure senkende Pharmakon Allopurinol. Wir gaben Allopurinol in zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen mit gleicher Menge wirksamen Pharmakons, deren unterschiedliche Auswirkungen wir erfassen wollten. Außerdem gaben wir unseren Versuchspersonen zu der als Basisdiät verwendeten modifizierten Formeldiät eine konstante Menge an Harnsäurevorläufern in Form von RNA, da exogene Purine durch Allopurinol stärker beeinflußt werden als endogene (GRÖBNER et al 1970). Die so 'künstlich' erhöhten Plasmaharnsäurespiegel, ein Verfahren, welches auf Anregungen von NUGENT und TYLER(1959) zur Erzeugung einer experimentellen Hyperurikämie zurück geht, versuchten wir durch zwei verschiedene galenische Zubereitungen mit gleicher Menge Allopurinol zu senken. Wir stellten zwei Gruppen auf, von denen jede während einer gewissen Versuchsdauer eine der beiden unterschiedlichen galenischen Allopurinolzubereitungen bekam. Während eines anderen Versuchszeitraumes bekamen die Gruppen jeweils die andere Zubereitung, um einen statistischen Paarvergleich und den Vergleich zweier unabhängiger Meßreihen zu ermöglichen. Als Parameter für das Studium der Konstanz der Purinzufuhr dienten uns, wie oben bereits angedeutet, die Harnsäureplasmaspiegel. Eventuelle unterschiedliche Auswirkungen der verschiedenen Allopurinolzubereitungen auf den Harnsäureplasmaspiegel haben wir statistisch überprüft.

B T H E M A

I M E T H O D I K

1. V E R S U C H S P E R S O N E N

1.1. A l t e r u n d G e s c h l e c h t

Unserem Ernährungsexperiment stellten sich 14 gesunde Versuchspersonen mit einem durchschnittlichen Alter von rund 25 Jahren (22 bis 33 Jahre) freiwillig zur Verfügung, und zwar neun männliche und fünf weibliche. Das Durchschnittsalter der männlichen Versuchsteilnehmer betrug 25,6 Jahre, das der weiblichen Teilnehmer 23,6 Jahre; alle Versuchspersonen waren Studenten.

1.2. G r u p p e n e i n t e i l u n g

Da wir unser Ernährungsmodell anhand zweier verschiedener galenischer Zubereitungen von Allopurinol untersuchen wollten, mußten unsere Versuchsteilnehmer in zwei gleich große Gruppen eingeteilt werden. Jede Gruppe erhielt einmal die erste galenische Allopurinolzubereitung und zu einem anderen Zeitpunkt die zweite. Diese Gruppeneinteilung erfolgte aufgrund der eine Woche vor Versuchsbeginn (18.5.) und am ersten Versuchstag (25.5) unter frei gewählter Kost bestimmten Harnsäureplasmaspiegel einer jeden Versuchsperson. Daraus ergaben sich zwei Gruppen mit je sieben Versuchsteilnehmern. Wir versuchten, die Einteilung so zu treffen, daß die Harnsäureplasmaspiegel unter frei gewählter Kost für beide Gruppen annähernd gleich hoch waren. Es ergab sich für die Gruppe I ein Mittelwert von 5,63 mg/100 ml, für Gruppe II ein Mittelwert von 5,57 mg/100 ml (siehe auch Kap.: B IV 1.1.).

Eine Übersicht über die einzelnen Versuchsteilnehmer, ihre laufende

Nummer, ihre Gruppenzugehörigkeit, ihr Geschlecht und ihr Alter sowie ihre Größe, ihr Gewicht und der daraus ermittelten Körperoberfläche (nach DU BOIS und DU BOIS 1916) gibt Tabelle 1.

1.3. Berechnung des Kalorienbedarfes

Mittels Alter und Geschlecht wurde nach BOOTHBY (1954) der Grundumsatz jeder Versuchsperson pro Stunde und pro Quadratmeter Körperoberfläche festgestellt ($\text{kcal/m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{VP}$). Durch Multiplikation mit der Körperoberfläche und der Stundenzahl des Tages ergab sich der Grundumsatz jedes Versuchsteilnehmers pro Tag ($\text{kcal/VP} \cdot \text{die}$). Um hieraus den Arbeitsumsatz zu ermitteln, muß der Grundumsatz mit einem Faktor multipliziert werden. Wir wählten den Faktor 1,6. Dieser Wert entspricht nach ZÖLLNER (1957) der leichten körperlichen Betätigung unserer Versuchsteilnehmer. Er liegt zwischen den Angaben für Patienten mit Bettruhe (1,4) und dem Wert für Büroarbeit (1,7). Die Angaben über den Grundumsatz und den Arbeitsumsatz sind auch in Tabelle 1 aufgeführt. Nach diesen Umrechnungen ergab sich ein mittlerer Grundumsatz von $1563,99 \pm 40,85 \text{ kcal}$, der mittlere Arbeitsumsatz aller Versuchsteilnehmer betrug $2502,5 \pm 65,35 \text{ kcal}$.

Tabelle 1a gibt einen Überblick über die in Tabelle 1 aufgeführten Daten der Versuchspersonen, jedoch wurden hier die Angaben nach den beiden Gruppen geordnet und die Gruppenmittelwerte errechnet.

laufende Nummer	Gruppe	Initialien	Geschlecht	Alter	Gewicht in kg	Größe in cm	Körperoberfl. in m ²	kcal/m ² /h	Grundumsatz kcal/h	kcal/die	Arbeitsumsatz kcal/die
1	I	S.W.	m	26	66	172	1,77	38,2	67,6	1622,4	2596
2	II	U.R.	m	22	72,5	182	1,92	39,2	75,3	1807,2	2892
3	II	R.N.	m	22	71	184	1,91	39,2	74,9	1797,6	2876
4	I	T.H.	m	26	63	171	1,73	38,2	66,1	1586,4	2538
5	I	K.G.	w	26	52	161	1,53	38,2	58,4	1401,6	2243
6	I	K.M.	m	25	70	170	1,81	38,4	69,5	1668,6	2670
7	II	B.H.	m	24	65,5	167	1,74	38,7	67,3	1615,2	2584
8	II	R.W.	m	24	69,5	163	1,75	38,7	67,7	1624,8	2600
9	I	K.A.	m	28	68	171	1,79	37,8	67,7	1624,8	2600
10	II	A.E.	m	33	65	174	1,78	37,1	66,0	1584,0	2534
11	II	R.W.	w	22	55	159	1,55	35,2	54,6	1310,4	2097
12	I	K.R.	w	23	58,2	170	1,67	35,2	58,8	1411,2	2258
13	I	T.M.	w	25	58	171	1,67	37,2	62,1	1490,4	2385
14	II	P.A.	w	22	55,5	165	1,60	35,2	56,3	1351,2	2162
			Σ	348						21895,8	35035,0
			$\bar{x}$	249						1563,99	2502,5
								$\pm s - x$		40,85	65,35

Tabelle 1: Übersicht über die Versuchspersonen (n = 14) mit laufender Nummer - Gruppenzugehörigkeit - Initialien - Geschlecht - Alter - Gewicht - Körperoberfläche - Grundumsatz und Arbeitsumsatz. Der Umrechnungsfaktor beträgt 1,6

Tabelle 1a: Übersicht über die nach Gruppenzugehörigkeit geordneten Versuchspersonen mit zugehörigen Gruppenmittelwerten für Alter - Gewicht - Größe - Körperoberfläche - Grund- und Arbeitsumsatz

laufende Nummer	Gruppe	Initialien	Geschlecht	Alter	Gewicht in kg	Größe in cm	Körperoberfläche in m ²	$\frac{\text{kcal}}{\text{m}^2 \cdot \text{h}}$	Grundumsatz		Arbeitsumsatz $\frac{\text{kcal}}{24 \text{ h}}$
									$\frac{\text{kcal}}{\text{h}}$	$\frac{\text{kcal}}{24 \text{ h}}$	
1 I	I	S.W.	m	26	66	172	1,77	38,2	67,6	1622,4	2596
4 I	I	T.H.	m	26	63	171	1,73	38,2	66,1	1586,4	2538
5 I	I	K.G.	w	26	52	161	1,53	38,2	58,4	1401,6	2243
6 I	I	K.M.	m	25	70	170	1,81	38,4	69,5	1668,6	2670
9 I	I	K.A.	m	28	68	171	1,79	37,8	67,7	1624,8	2600
12 I	I	K.R.	w	23	58,2	170	1,67	35,2	58,8	1411,2	2258
13 I	I	T.M.	w	25	58	171	1,67	37,2	62,1	1490,4	2385
Summe		179		435,2	1186	11,97	263,2	450,2	10805,4	17290	
Mittelwert $\bar{x}$		25,6		62,2	169	1,71	37,6	64,3	1543,6	2470	
2 II	II	U.R.	m	22	72,5	182	1,92	39,2	75,3	1807,2	2892
3 II	II	R.N.	m	22	71	184	1,91	39,2	74,9	1797,6	2876
7 II	II	B.H.	m	24	65,5	167	1,74	38,7	67,3	1615,2	2584
8 II	II	R.W.	m	24	69,5	163	1,75	38,7	67,7	1624,8	2600
10 II	II	A.E.	m	33	65	174	1,78	37,1	66,0	1584,0	2534
11 II	II	R.W.	w	22	55	159	1,55	35,2	54,6	1310,4	2097
14 II	II	P.A.	w	22	55,5	165	1,60	35,2	56,3	1351,2	2162
Summe		169		454	1194	12,25	263,3	462,1	11090,4	17745	
Mittelwert $\bar{x}$		24,1		64,9	171	1,75	37,6	66,0	1584,3	2535	

2. VERSUCHSABLAUF

2.1. Versuchstechnik

Wie eingangs erwähnt, haben wir mit unserer modifizierten Formeldiät neben einer in Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt konstant zusammengesetzten, isokalorischen Nahrung eine konstante Menge Purin den Versuchsteilnehmern pro Tag zugeführt. Diese modifizierte Formeldiät stellt sozusagen die 'Basisdiät' unserer Ernährungsstudie dar. Unter der Basisdiät verstehen wir jene Kost, welche mit möglichst konstanter Zusammensetzung ihrer Bestandteile die Versuchspersonen isokalorisch ernährt. Zu dieser Basisdiät können dann je nach Fragestellung und Versuchstechnik verschiedene Zusätze gegeben werden, um bestimmte Parameter isoliert zu beeinflussen. In unserem Falle bestand die Zulage in der Gabe von 3 mal 1 Gramm RNA mit einem Purin-N-Gehalt von 114,4 mg je 1 g RNA (siehe auch Kap.: B II. 1.2.1.).

In unserem Versuch war die untersuchte Größe der Harnsäureplasmaspiegel. Unter dem konstanten Puringehalt unserer Basisdiät würde sich nach einigen Tagen ein konstanter Plasmaharnsäurespiegel einstellen. Diese Harnsäureplasmaspiegel müßten aufgrund der zugeführten Purinstickstoffmengen in der Formeldiät (ungefähr 185 mg pro Tag) im Normalbereich liegen. Die Normalwerte der Plasmaharnsäurekonzentrationen werden nach GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973) mit $6,00 \pm 1,22$ mg/100 ml, bzw. 3,56 bis 8,44 mg/100 ml für Männer und mit $4,35 \pm 1,06$ mg/100 ml bzw. 2,23 bis 6,47 mg/100 ml für Frauen angegeben. Berechnen wir aus den von GRIEBSCH und ZÖLLNER (1970a) erarbeiteten Korrelation zwischen der Höhe der RNA- und damit der Purinbelastung und dem Anstieg der Harnsäure im

Plasma jene RNA-Mengen bzw. Purinstickstoffmengen, die zu Plasmaharnsäurespiegeln des oben genannten Normalbereichs führen, so erhalten wir Werte von 0 bis 5,1 g RNA entsprechend 0 bis 584,5 mg Purin-N für Männer und von 0 bis 2,5 g RNA entsprechend 0 bis 283,4 mg Purin-N für Frauen. Die von uns mittels der modifizierten Formeldiät verabreichten 185 mg Purinstickstoff liegen zwischen den oben errechneten Grenzen, so daß wir unter diesen Belastungen mit Normalwerten der Plasmaharnsäurekonzentration rechnen können.

Um den Harnsäurespiegel im Plasma zusätzlich zu erhöhen, gaben wir zu der Basisdiät eine Zulage von Harnsäurevorläufern in Form von RNA. Diese wurde als eine konstante Menge von 3 g hochgereinigter RNA aus Hefe der Firma BIOCHEMIKA BÖHRINGER, Tutzing zugeführt. Da wir unseren Versuchspersonen 3 g RNA entsprechend 343,2 mg Purinstickstoff pro Tag verabreichten, konnten wir unter dieser Zulage Harnsäureplasmaspiegel im Bereich der Hyperurikämie erwarten. Die Hyperurikämie wird einerseits als der Wert definiert, bei welchem nach theoretischen Überlegungen von PETERS und VAN SLYKE (1946) das Löslichkeitsprodukt für Harnsäure bzw. deren Salze, Urate im menschlichen Organismus überschritten wird. Dieser Wert wird mit 6,4 mg/100 ml angegeben. Für den klinischen Gebrauch wird meist der etwas abgerundete Wert von 6,5 mg/100 ml benutzt. Andererseits kann der Wert als Grenze zur Hyperurikämie angesehen werden, welcher den 2-s-Bereich der Plasmaharnsäurespiegel der Normalbevölkerung überschreitet. Dieser Wert liegt für Männer bei 8,44 mg/100 ml und für Frauen bei 6,47 mg/100 ml (nach GRIEBSCH und ZÖLLNER 1973). Da keiner unserer Versuchsteilnehmer mit der Plasmaharnsäurekonzentration über 8,44 mg/100 ml lag, haben wir für keine Versuchsperson eine gesicherte Hyperurikämie

angenommen und in allen Betrachtungen alle Versuchsteilnehmer gleich bewertet und zusammengestellt (vergl. Kap.: B V. 1.1.).

Durch die Messung der Plasmaharnsäurewerte unserer Versuchspersonen wollten wir einerseits feststellen, ob die zugeführte Menge an Purinen (rund 525 mg pro Tag, enthalten in der Basisdiät und der RNA-Zulage, vergl. Kap.: B II 1.2.2.) Harnsäurespiegel in der Größenordnung der Hyperurikämie hervorruft. Andererseits sollte die Konstanz der zugeführten Purinmengen in unserer Ernährungsstudie dadurch geprüft werden, daß wir versuchten, mit den Messungen der Harnsäureplasmaspiegel unterschiedliche Wirkungen der beiden galenischen Allopurinolzubereitungen zu erfassen und gegebenenfalls statistisch zu sichern.

2.2. Verwendete Allopurinolgaben

Um den Harnsäureplasmaspiegel von den Werten der Hyperurikämie wieder zu senken, benutzten wir zwei verschiedene galenische Allopurinolzubereitungen mit jeweils gleicher Menge wirksamen Pharmakons in der Tagesdosis (nähere Angaben siehe Kap.: B III). Um eventuelle Einflüsse durch die Versuchsteilnehmer auf die Ergebnisse auszuschließen, erfolgte die Gabe der Allopurinoltabletten nach Art eines Doppelversuches. Darunter verstehen wir, daß jede Gruppe zu verschiedenen Terminen hintereinander beide Zubereitungen des Allopurinol einnehmen mußte. Durch diese Versuchsanordnung wurde uns die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse statistisch im Paarvergleich und im Vergleich zweier unabhängiger Meßreihen zu untersuchen (siehe auch Kap.: B IV. 1.3.2.). Der Wechsel von einem Versuchsteil ohne Allopurinolgabe zu einem mit Allopurinol und umgekehrt erfolgte stets, wenn der Plasmaharnsäurespiegel sich nach einer bestimmten Zeit unter der konstanten Purinzufuhr durch die

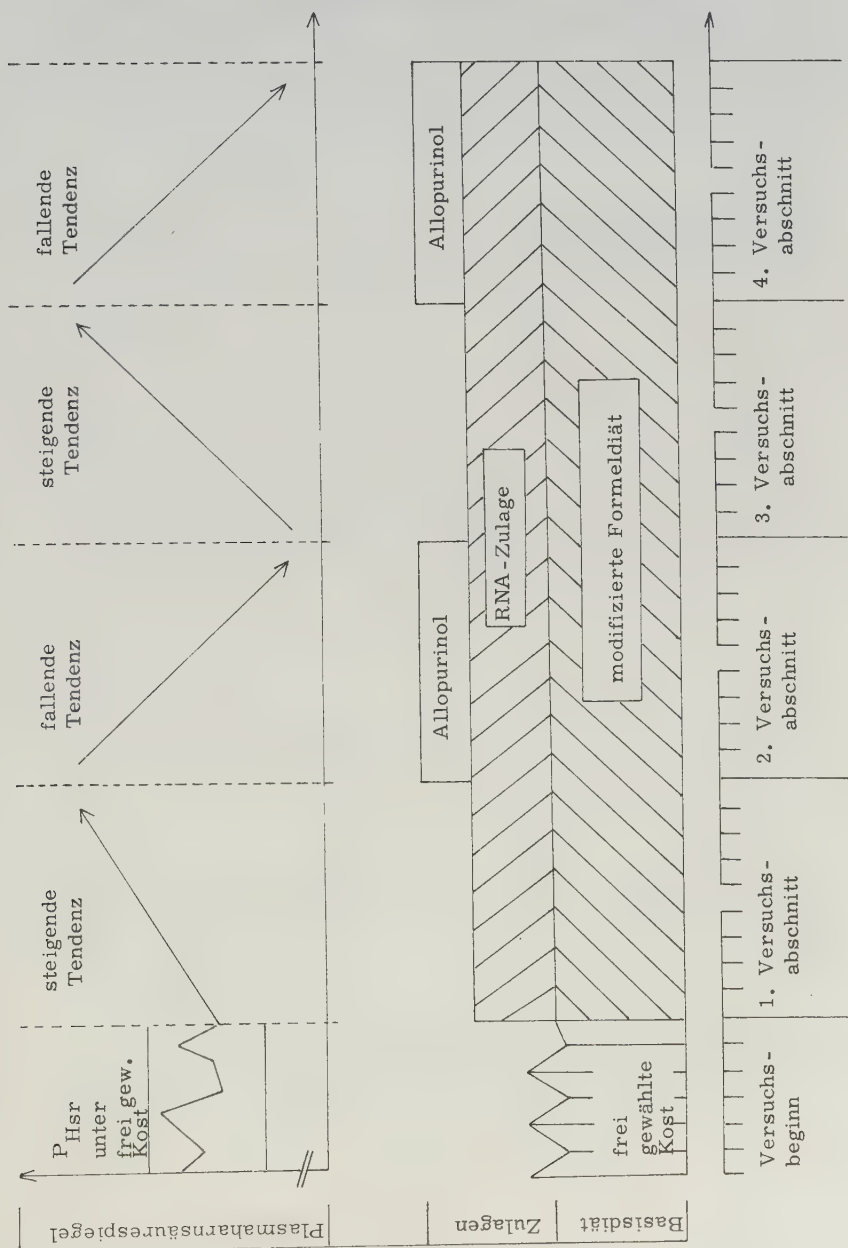
Diät und die RNA-Zulage auf ein neues, konstantes Niveau (steady-state) eingestellt hatte. Dieses steady-state wurde jeweils durch die Messung der Plasmaharnsäure an zwei aufeinander folgenden Tagen gesichert.

2.3. Versuchseinteilung

Aus dem oben Gesagten ergeben sich somit für unsere Ernährungsstudie vier aufeinander folgende Versuchsabschnitte: Im ersten Versuchsabschnitt wird ein steady-state der Plasmaharnsäurespiegel unter der Basisdiät und der RNA-Zulage abgewartet. Dann wird im zweiten Versuchsabschnitt Allopurinol zusätzlich gegeben und das steady-state auf einem neuen, tieferen Niveau abgewartet. Wenn dieses eingetreten ist, wird im dritten Abschnitt das Allopurinol wieder abgesetzt. Die Plasmaharnsäurespiegel steigen wieder an. Nach dem neuerlichen steady-state der Plasmaharnsäurekonzentrationen (analog zu Versuchsabschnitt 1) wird im vierten und letzten Versuchsabschnitt wieder Allopurinol gegeben, jedoch erhält jede Gruppe die jeweils andere galenische Zubereitung als im zweiten Versuchsabschnitt unseres Experimentes.

Einen schematischen Überblick über die Versuchsanordnung und den Versuchsablauf mit den vier Versuchsabschnitten gibt Übersicht I.

Übersicht I: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes



2.4. Zeitablauf des Versuches

Die Vorbestimmung der Plasmaharnsäurewerte unter frei gewählter Kost zur Gruppeneinteilung wurde am 18.5.1972 durchgeführt. Der eigentliche Versuch begann am 25.5.1972 und dauerte bis zum 26.6.1972. Die vier Versuchsabschnitte waren ungleich lang : 2 x 7 Tage und 2 x 9 Tage.

Der erste Versuchsabschnitt dauerte 9 Tage (vom 25.5. bis zum 2.6., entsprechend vom 1. bis 9. Versuchstag). Beide Gruppen wurden mit der modifizierten Formeldiät als Basiskost ernährt, zusätzlich erhielten sie eine konstante RNA-Zulage von 3 g pro Tag. Nach 9 Tagen stellte sich das steady-state der Plasmaharnsäure ein.

Im zweiten Versuchsabschnitt von 7 Tagen (vom 3.6. bis 9.6., entsprechend vom 10. bis 16. Versuchstag) bekam Gruppe I zusätzlich zur Basisdiät und der RNA-Zulage die Allopurinolzubereitung (A), Gruppe II zusätzlich die Zubereitung (B). Das steady-state der Harnsäurewerte war nach 7 Tagen erreicht.

Der dritte Versuchsabschnitt dauerte 9 Tage (vom 10.6. bis 18.6., entsprechend vom 17. bis 25. Versuchstag). Wir verfahren mit der Basisdiät und der RNA-Zulage wie im ersten Teil des Versuches. Das steady-state war nach 9 Tagen erreicht.

Der vierte Versuchsabschnitt umfaßte 7 Tage (vom 19.6. bis 25.6., entsprechend vom 26. bis 32. Versuchstag) und bestand darin, daß die Tablettenformen unter den Gruppen im Vergleich zum ersten Versuchsabschnitt ausgetauscht wurden: Gruppe I erhielt die Tablettenform (B), Gruppe II die Zubereitung (A). Das steady-state war nach 7 Tagen erreicht.

Bei den oben aufgeführten Angaben der Plasmaharnsäurewerte mit den zugehörigen Versuchstagen ist darauf zu achten, daß der Wert, welcher am Tage des Beginns eines neuen Versuchsabschnittes gemessen wurde, dem vorhergehenden Versuchsabschnitt zugehörig ist.

2.5. Zeitpunkt der Blutabnahme und der Ausgabe der Formeldiät

Zur Abnahme von Blut, welches zur Bestimmung der Harnsäurewerte im Plasma benötigt wurde, sowie zum Abholen ihrer Diät kamen die Versuchspersonen regelmäßig montags, mittwochs und freitags in die Klinik.

Da sich jeweils zum Ende einer Woche ein steady-state in unseren Versuchsabschnitten abzeichnete, und somit der nächste Plasmawert planmäßig erst am folgenden Montag gemessen werden würde, baten wir unsere Versuchsteilnehmer noch viermal außerplanmäßig an einem Samstag oder Sonntag in die Klinik. Dadurch konnte der zur Sicherung des steady-states notwendige zweite Plasmawert früher als planmäßig festgestellt werden. Somit konnten durch diese zusätzlichen Termine pro Versuchsabschnitt ein oder zwei Tage eingespart werden.

Drei Tage nach Beendigung des eigentlichen Versuchsablaufes wurden die Versuchsteilnehmer am 29.6.1972 noch einmal zur Blutabnahme in die Klinik gebeten. Dies geschah, um den Wiederanstieg der Harnsäurekonzentration unter frei gewählter Kost zu kontrollieren. (Eine weitere Begründung folgt in der Diskussion, Kap. V. 1.1.2.)

2.6. Gewichtskontrollen

Zur Ausschaltung kataboler und anaboler Stoffwechselvorgänge, welche den Plasmaharnsäurespiegel beeinflussen können (BENE-DIKT et al 1949) mußten sich die Versuchsteilnehmer an jedem

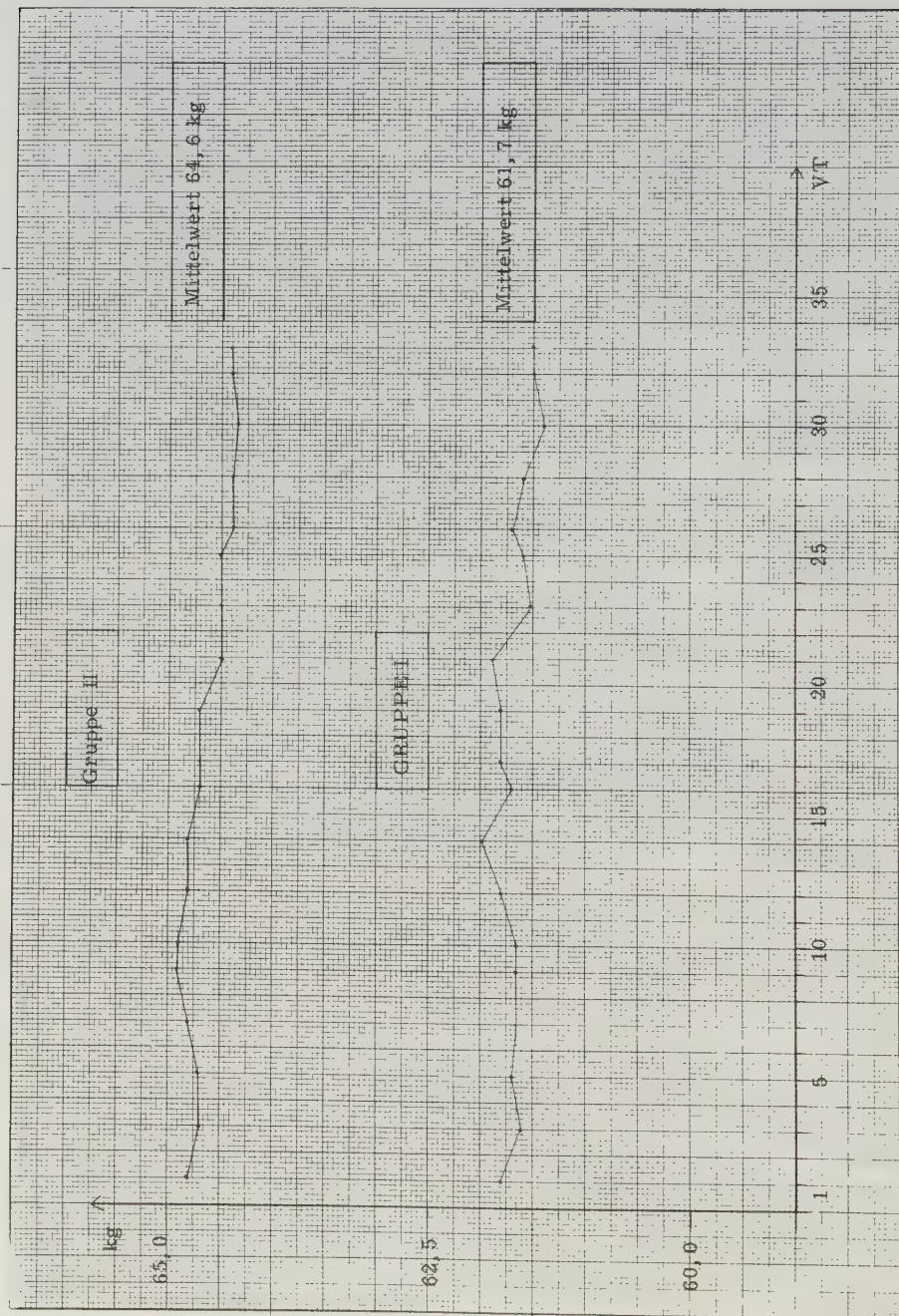
2. bzw. 3. Wochentag in der Klinik oder zu Hause auf einer eigenen Waage wiegen. Dies geschah jeweils in gleichwertiger, leichter Kleidung morgens vor dem Frühstück. Das Gewicht der Versuchspersonen schwankte um maximal + 2 Kilogramm, so daß an der Berechnung des Arbeitsumsatzes für die Versuchsteilnehmer keine Korrekturen vorgenommen werden mußten. Das Durchschnittsgewicht in beiden Gruppen zu Beginn und am Ende des Versuches ist in Übersicht II zusammengefaßt.

	25.5.1972 1. VT	26.6.1972 33. VT
Gruppe I	61,8 kg	61,5 kg
Gruppe II	64,8 kg	64,4 kg

Übersicht II: Durchschnittliche Gewichte der Gruppen I
und II zu Beginn und am Ende des Versuches
VT = Versuchstag

Die Durchschnittsgewichte für beide Gruppen sind in Abbildung A graphisch dargestellt. Einen Überblick über die Gewichtsänderungen der einzelnen Versuchspersonen der Gruppe I gibt Tabelle 2 wieder.

Abbildung A: Darstellung der Durchschnittsgewichte der Versuchspersonen der Gruppen I und II in kg während der Versuchsdauer



3. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

3.1. Blutabnahme

Die zur Bestimmung der Harnsäurewerte im Plasma nötige Abnahme von Blut erfolgte jeweils montags, mittwochs und freitags zwischen 7³⁰ h und 8³⁰ h in der Klinik. Den nüchternen Versuchsteilnehmern wurde ungefähr 10 ml Blut mittels einer großen Kanüle (1 mm und 1,1 mm) entnommen. Durch die Größe der Kanülen wurde eine Hämolyse des Blutes verhindert. Diese hätte eventuell die Serumharnsäurewerte verfälschen können (vergl. ZÖLLNER 1960 b). Das entnommene Blut wurde nach 45 Minuten bis 1 1/2 Stunden in beschrifteten Zentrifugengläsern bei 4000 Umdrehungen pro Minute ungefähr 10 Minuten zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde jedesmal sofort zur Bestimmung der Harnsäurekonzentrationen weiterverarbeitet und niemals tiefgefroren.

3.2. Ausgabe der Basisdiät

Die Basisdiät unseres Ernährungsexperimentes bestand aus industrieller Fertignahrung (Vollkornbrot und Fertigmahlzeiten der Firma HIPPO) und einer zusätzlichen Formeldiät, welche nach Art eines 'Bircher-Müßli' angerichtet war (näheres über die Basisdiät vergl. Kap. : B II). Die Abgabe der Kost an die Versuchspersonen erfolgte jeweils 2 bzw. 3 Tage im voraus an den festgelegten Wochenterminen (siehe Kap. : B I 2.5.). Die industriellen Fertigprodukte - Fertigmahlzeiten der Firma HIPPO und Vollkornbrot - wurden gesammelt an die Versuchsteilnehmer verteilt, da jeder Versuchsteilnehmer aufgrund eines erhaltenen Speiseplans (vergl. Kap. : B II 3.1.)

sein für Tag und Mahlzeit bestimmtes Essen selbst ansehen konnte. Die täglichen Portionen der Formeldiät ('Müssli') wurden in zwei mit dem Datum des Verzehrs versehenen, paraffinierten Milchtüten ausgegeben. Jede Tüte enthielt ungefähr die Hälfte der Portion der täglichen Formeldiät.

Die Essenszeiten wurden allgemein wie folgt festgelegt:

Frühstück	8 - 10 h
Mittagessen	12 - 14 h
Nachmittags	16 - 18 h
Abendessen	19 - 21 h

Die Versuchspersonen wurden angehalten, diese Termine möglichst genau einzuhalten. Dazu erhielten sie von uns einen Zettel mit genauen Anweisungen zur Durchführung des Ernährungsexperimentes, auf welchem auch diese Essenszeiten aufgeführt waren. Diese Anweisungen sind in Übersicht III wiedergegeben.

ANWEISUNGEN AN DIE VERSUCHSTEILNEHMER

An unsere Versuchsteilnehmer!

Sie haben sich freiwillig bereit erklärt, an einem etwa 36-tägigen Ernährungsexperiment teilzunehmen; wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit. Ihre Mühe und die Kosten des Versuches lohnen sich aber nur, wenn Sie die Versuchsbedingungen genau einhalten:

1. Blutabnahme ist Montags, Mittwochs und Freitags von 7³⁰h bis 8³⁰ h. Dieser Termin muß eingehalten werden, Bitte kommen Sie nüchtern. Blutabnahme auf Zimmer 302c im III. Stock (Lift).
2. Sie erhalten eine standardisierte Kost von gutem Geschmack, die sehr viel kostet. Sie wird durch eine Formeldiät ('Müssli') kalorienmäßig ergänzt. Alle Portionen sind exakt auf Ihren persönlichen Bedarf berechnet. Sie müssen alles aufessen und dürfen nicht abnehmen. Bitte halten Sie folgende Zeiten ein:

Frühstück	8 - 10 h	erste Hälfte 'Müssli' + 4 Kps. = 1 g 'Hefepulver'
Mittagessen	12 - 14 h	Suppe / Fertiggericht / Nachtisch + 4 Kps. = 1 g 'Hefepulver'
Nachmittags	16 - 18 h	zweite Hälfte 'Müssli' <u>keine</u> 'Hefe'
Abendessen	19 - 21 h	Fertiggericht + 4 Kps. = 1 g 'Hefepulver'

=====

Übersicht III, Teil 1: Anweisungen an die Versuchspersonen zur Durchführung der Ernährungsstudie

- Bitte nehmen Sie die Oblaten mit dem 'Hefepulver' genau ein; das Glas muß jeden Abend leer sein. Welche Speisen auf welchen Tag treffen, sehen Sie aus Ihrem Speiseplan.
3. Bitte wiegen Sie sich unmittelbar nach dem Aufstehen auf derselben Waage oder unmittelbar vor der Blutabnahme auf Zimmer 302 c. Notieren Sie Ihr tägliches Gewicht. Sagen Sie uns Bescheid, wenn Sie die Kost nicht aufessen können oder Gewicht verlieren (oder zunehmen).
4. Zu gewissen Zeiten, voraussichtlich vom 10. - 18. und vom 28. - 36. Versuchstag, erhalten Sie ein Harnsäure senkendes, sonst völlig nebenwirkungsfreies Medikament. Beachten Sie die Einnahmeanweisungen, insbesondere, daß Sie die Tabletten (entweder 1 oder 3 Tab.) morgens nach dem Frühstück einnehmen.
5. Nehmen Sie keinerlei andere Medikamente. Sollten Sie zwischenzeitlich erkranken, rufen Sie uns an.
6. An zusätzlichen Getränken sind erlaubt:
Mineralwasser (Überkinger, Fachinger, o.ä. Keine Limonade, Cola)
Tee, alle Sorten
Kaffee, alle Sorten } Ohne Zucker, nur mit Süßstoff (ASSUGRIN^R)
Nicht erlaubt sind: Bier - Wein - Schnaps o.ä.
7. Bitte nehmen Sie außer der Standardkost keinerlei Speisen zu sich.
Kaugummi ist erlaubt.
Bitte keinen Aufstrich auf das Vollkornbrot!
Alle gängigen Gewürze sind in kleinen Mengen erlaubt, außer Kapern, Zwiebeln, Pfefferschoten, getrockneten Paprikaschoten, Porree, Lauch o.ä..
8. Fragen Sie uns, wenn Probleme auftreten sollten.
- =====

3.3. Tablettenausgabe

3.3.1. Ausgabe der Oblaten mit RNA

Mit der Basisdiät wurde noch während der ganzen Versuchsdauer für jeden Tag ein mit dem Datum des Verzehrs versehenes, bräunliches Glas mit 12 Oblaten ausgegeben. In den Oblaten befand sich eine konstante, eingewogene Menge von 250 g RNA in Form hochgereinigter Hefe. Mit dieser RNA sollte der Harnsäurespiegel der Versuchsteilnehmer erhöht werden. Die Einnahme der Oblaten erfolgte zu oder nach den Mahlzeiten, Frühstück, Mittagessen und Abendessen, zu jeder dieser Mahlzeiten 4 Oblaten. Durch diese gleichmäßige, über den Tag verteilte Einnahme sollte vermieden werden, daß durch willkürliche Einnahme aller Oblaten auf einmal z.B. morgens zum Frühstück, der am folgenden Tag gemessene Plasmaharnsäurewert verfälscht würde.

Vergessene Oblaten sollten nach eingenommen werden. Dieser Fall trat am siebten Versuchstag zweimal ein (vergl. Kap. B IV 1.2.1.). Zu Einzelheiten über den Purin-N-Gehalt der RNA vergleiche Kapitel B II 1.2.

3.3.2. Ausgabe der Tabletten mit Allopurinol

Vom Beginn bis zum Ende des zweiten und vierten Versuchabschnittes, also vom 10. bis zum 16. Versuchstag und vom 26. bis zum 32. Versuchstag, erhielten die Versuchsteilnehmer das Medikament Allopurinol, welches ihren Harnsäurespiegel senken sollte. Die zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen wurden in weißen, von den bräunlichen Gläsern mit den RNA-Oblaten zu unter-

scheidenden Gläsern an die Probanden abgegeben. Somit war eine versehentliche Verwechslung des 'Hefepulvers' mit dem Allopurinol ausgeschlossen. Die Gläser waren mit einer genauen Einnahmever-schrift versehen. Die Einnahme der Tabletten erfolgte jeweils nach dem Frühstück (vergl. Übersicht III).

Nähere Einzelheiten über die beiden galenischen Allopurinolzuberei-tungen sind in Kapitel B III aufgeführt.

4. LABORUNTERSUCHUNGEN

4.1. Vorbemerkungen

Das Blut der Versuchsteilnehmer wurde auf den Gehalt an Harnsäure sowie auf den Gehalt an Kreatinin untersucht. Die Bestimmung der Kreatininkonzentrationen im Plasma erfolgte durch die Klinik, der Plasmaharnsäurewert wurde von uns selbst mittels einer enzymatischen Nachweisreaktion ermittelt. Da wir den Versuchsteilnehmern während des Experimentes 19mal Blut abnehmen mußten, ergaben sich über 250 Harnsäuremessungen.

4.2. Harnsäurebestimmungen

4.2.1. Theoretische Grundlagen

Grundlage unserer Harnsäuremessungen bildet der qualitative, enzymatische Nachweis der Harnsäure mittels des Enzyms Uricase. Dieses Enzym wandelt Harnsäure in Allantoin um, eine Reaktion, welche zuerst 1947 von KALCKAR und SHAFRAN (1947) zum Harnsäurenachweis beschrieben wurde. Durch diese Reaktion verschwindet bei der photometrischen Untersuchung ein charakteristisches Absorptionsspektrum. PRAETORIUS und PAULSEN (1953) entwickelten diese Methode weiter. 1963 gab ZÖLLNER (1963) eine einfache und problemlose Modifikation zur quantitativen Harnsäurebestimmung durch Uricase an. Diese Vereinfachung erleichtert die Bestimmungen und kam uns wegen der großen Zahl unserer Untersuchungen sehr zu Gute. Grundlage dieser einfachen

Modifikation ist die Tatsache, daß durch geringe Abrundung der in die Rechnung eingehenden Faktoren die Berechnungen sehr vereinfacht werden können.

Auch bei dieser von ZÖLLNER (1963) angegebenen Methode verschwindet die für Harnsäure charakteristische Absorptionsbande bei 293 Nanometer im Photometer, da Allantoin in diesem Wellenbereich kein UV-Licht absorbiert. Dieser Extinktionsabfall wird in einem UV Photometer bei 293 Nanometer gemessen. Dabei beträgt der Extinktionsabfall (-E) für die unten beschriebene Puffergebrauchslösung, welche das p_H -Optimum der Uricase garantiert, bei einer Harnsäurekonzentration von 1 mikrogramm/ml und einer Schichtdicke der Quarzküvette des Photometers von 10,0 mm

$$E = 0,0745$$

(eigentlich-E = 0,0745)

Diese Größe ist für die definierten Bedingungen der Extinktionskoeffizient. Er geht in die Berechnungen der Harnsäurekonzentrationen aus den gemessenen Extinktionswerten ein.

4.2.2. Verwendete Lösungen

Zur Herstellung der zur Messung der Harnsäurekonzentrationen im Plasma benötigten Ansätze brauchten wir folgende fünf Lösungen :

a) Glycerinpufferstammlösung

Dieser Glycerinpuffer ist 2/3-normal, er hat einen p_H -Wert von 9,3. Der Puffer garantiert unter diesen Bedingungen den optimalen p_H -Bereich für die verwendete Uricase. Die Glycerinpufferstammlösung wurde uns von der Apotheke der Klinik bereitgestellt. Der p_H -Wert wurde jeweils mit einer Glaselektrode nachgemessen.

Die Stammlösung ist unter Chloroform fast unbegrenzt haltbar. Wegen der Vielzahl unserer Messungen wurde aber eine 1000 ml Flasche kaum älter als eine Woche.

b) Glycerinpuffergebrauchslösung

Man erhält sie durch Verdünnung der Pufferstammlösung mit aqua bidestillata im Verhältnis 1 : 10.

c) Uricasestammlösung

Der Inhalt einer Uricase Trockenampulle mit 75 Einheiten (URICASE LÖWENS, LÖWENS Pharma Düsseldorf GmbH und Co. KG) wird in 0,25 ml Puffergebrauchslösung aufgelöst. Diese Lösung ist nach ZÖLLNER (1963) 14 Tage lang im Kühlschrank haltbar. Wegen der großen Zahl unserer Bestimmungen brauchten wir eine angebrochene Ampulle nie aufzubewahren.

d) Uricasegebrauchslösung

In sechs bis acht Arbeitsgängen wurde der aufgelöste Inhalt einer Ampulle Uricasestammlösung quantitativ in ein 50 ml Kölbchen überführt und dies mit Puffergebrauchslösung bis zur Eichmarke aufgefüllt. Dieses Vorgehen entspricht einer Verdünnung der Stammlösung zur Gebrauchslösung im Verhältnis 1 : 200. Wir wählten diese große Verdünnung (nach ZÖLLNER (1963) Verdünnung 1 : 100), da sonst die Eigenextinktion der Uricase zu hoch lag. Diese Eigenextinktion entsteht dadurch, daß bei dem benutzten Wellenbereich des Photometers (293 Nanometer) die Uricasegebrauchslösung gegenüber der als Nullpunkt dienenden Puffergebrauchslösung (vergl. Kap. B I 4.2.3.) auch eine geringe Absorption des Lichtes zeigt. Dieser Extinktionsabfall stellt die Eigenextinktion dar und ist in allen folgenden Berechnungen zu beachten.

ZÖLLNER (1963) gibt für eine 1 : 100 Verdünnung Eigenextinktionswerte von 0,010 bis 0,015 an. Werte in derselben Größenordnung fanden andere Arbeitsgruppen an der Klinik bei einer Verdünnung von 1 : 200 (JAKOB (1972), HAUBERGER (1972)). Bei uns lagen die Werte der Eigenextinktion der Uricase (Verdünnung 1 : 200) im Durchschnitt bei 0,025 bis 0,035, mit Spitzenwerten von 0,045. Auch eine angeforderte neue Charge änderte nichts an unseren, durch geringe Braunfärbung der Uricasestammlösung erhöhten Werten der Uricaseeigenextinktionen.

e) Serumverdünnung

Von dem durch Zentrifugieren des Blutes der Probanden gewonnenen Plasma wurde 1 ml mit Puffergebrauchslösung auf 25 ml aufgefüllt, die Verdünnung beträgt somit 1 : 25. Dabei ist darauf zu

achten, daß einerseits das Plasma im alkalischen Milieu leicht schäumt (ZÖLLNER 1963), wodurch das exakte Auffüllen des Plasmas erschwert wird. Andererseits ist zu bedenken, daß die Harnsäure im alkalischen Milieu leicht an der Luft oxydiert. Es mußten daher die aufgefüllten Kölbchen verschlossen und schnell weitergearbeitet werden.

4.2.3. Messung der Extinktionen

Aus den somit zur Verfügung stehenden Lösungen - der Puffergebrauchslösung, der Uricasegebrauchslösung und der Serumverdünnung - müssen wir zur Messung der Extinktionswerte am Photometer folgende vier Ansätze herstellen:

- a) Zur Bestimmung der Eigenextinktion E_F des Enzyms die Ansätze I und II

Ansatz I: 2 ml Puffergebrauchslösung plus
 1 ml Uricasegebrauchslösung

Ansatz II: 3 ml Puffergebrauchslösung

- b) Zur Bestimmung des Extinktionsabfalls der Harnsäurelösungen ($\hat{=}$ Harnsäure im Plasma) E_{HS} benötigten wir die Ansätze III und IV

Ansatz III: 2 ml Serumverdünnung plus
 1 ml Puffergebrauchslösung

Ansatz IV: 2 ml Serumverdünnung plus
 1 ml Uricasegebrauchslösung

Der Zusatz der Uricasegebrauchslösung in Ansatz IV erfolgte erst nach Fertigstellung aller anderen Ansätze. Dies geschah, damit

während des Pipettierens Uricasegebrauchslösung nicht versehentlich in einen falschen Ansatz kam. Außerdem sollten alle zu untersuchenden Serumverdünnungen gleichzeitig mit dem Enzym in Berührung kommen. Alle Ansätze wurden durchgemischt.

Die Messungen am Photometer erfolgten nach etwa 40 Minuten. Dieser Zeitraum wird von ZÖLLNER (1963) angegeben. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß nach dieser Zeitspanne die völlige Umsetzung der Harnsäure zu Allantoin durch Uricase erfolgt ist. Außerdem wurde diese Zeitspanne in einem von uns durchgeführten Vorversuch vor Beginn der eigentlichen Ernährungsstudie bestätigt. Wir untersuchten dabei die durch Uricase katalysierte Umsetzung der Harnsäure in Abhängigkeit von der Zeit (sog. Zeit-Wirkungs-Kurve, vergl.: Kap. B I 4.2.6.).

Am UV-Photometer bestimmten wir bei 293 Nanometer mit 10,0 mm Quarzküvetten die Eigenextinktion des Enzyms E_F , indem wir Ansatz I gegen Ansatz II als Nullwert ablasen. Zur Messung des Extinktionsabfalls der Harnsäure E_{HS} diente Ansatz IV als Nullwert zur Ablesung des Ansatzes III.

Die Ansätze II und III wurden in derselben Küvette gemessen. Gleiches galt für die Ansätze I und IV. Diese Maßnahme diente dazu, daß Ansätze ohne Uricase (II und III) nicht mit eventuell in der Küvette verbleibenden Uricaseresten der Ansätze I und IV in Berührung kommen konnten. Selbst geringe Beimengungen des Enzyms in den Ansätzen ohne Uricase hätten die Ergebnisse verfälschen können.

Zur Kontrolle wurden alle Messungen der Plasmaharnsäurewerte

als Doppelbestimmungen durchgeführt, d.h. alle Ansätze wurden zweimal am Photometer gemessen.

4.2.4. Vergleich mit einer Standardlösung

Um einen Systemfehler (wie es z.B. das Auflösen der Uricase-trockensubstanz in aqua bidestillata statt in Puffergebrauchslösung darstellen würde) bei einer ganzen Meßreihe auszuschließen, wurde bei jeder Meßreihe (Untersuchungen von 14 Personen pro Tag) ein Standardwert mitbestimmt. Zur Verfügung stand uns SERONORM der Firma NYEGAARD und Co, AS, Oslo, Norwegen. Unsere Ergebnisse des Harnsäuregehaltes im Seronorm (erst 5,7 mg% später 7,6 mg%) stimmten immer mit den von fünf Kontrollabors ermittelten Werten überein (z.B. $7,6 \pm 0,2$ mg%).

4.2.5. Grundlage der Berechnung der Harnsäurekonzentrationen

Aus den von uns gemessenen Werten für die Eigenextinktion der Uricase E_F und den Extinktionswerten der entsprechenden Serumharnsäurelösungen E_{HS} ergibt sich die Harnsäurekonzentration im untersuchten Material wie folgt (nach ZÖLLNER 1963): Die Harnsäurekonzentration ist direkt proportional der Summe aus dem durch die Harnsäureumwandlung hervorgerufenen Extinktionsabfall E_{HS} und der Eigenextinktion des Enzyms E_F

$$[HS] = f (E_{HS} + E_F) \quad \text{Gleichung 1}$$

Bei der photometrischen Ablesung der Serumverdünnung mit Uricasegebrauchslösung (Ansatz IV) gegen die Serumverdünnung ohne Uricase (Ansatz III) erhalten wir E_{HS} . Dabei wird nicht berücksichtigt, daß nur in einem der Ansätze (IV) Uricase enthalten ist. Dem Extinktionsabfall unserer Messungen (E_{HS}) muß daher zur Harnsäureberechnung die Eigenextinktion des Enzyms (E_F) hinzugezählt werden. Wir erhalten obige Gleichung 1.

Unter Einsetzen des Extinktionskoeffizienten (vergl. Kap. B I 4.2.1.) von 0,0745, seiner Abrundung auf 0,075, sowie unter Beachtung der bis hierher vorgenommenen Verdünnungen erhalten wir für die gesuchte Harnsäurekonzentration folgende Beziehung

$$[HS] = (E_{HS} + E_F) \times 50 \text{ [mg\%]} \quad \text{Gleichung 2}$$

Mittels dieser einfachen Gleichung läßt sich aus den abgelesenen Extinktionen sehr leicht die zugehörige Harnsäurekonzentration in der untersuchten Substanz errechnen.

4.2.6. eigener Vorversuch sog. Zeit-Wirkungs-Kurve

Zur Kontrolle unserer Messungen haben wir vor Beginn der eigentlichen Versuchsreihe die Angaben über den zeitlichen Verlauf der durch Uricase katalysierten Umsetzung von Harnsäure zu Allantoin nachgeprüft. ZÖLLNER (1963) gibt in seiner 'Einfachen Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung' einen Zeitraum von 40 Minuten an, welcher notwendig sei, um die obige Reaktion vollständig ablaufen zu lassen. Bei Ablesungen am Photometer

vor diesem Zeitraum müssen dementsprechend zu niedrige Harnsäurewerte gefunden werden. Den zeitlichen Ablauf der Umsetzung der Harnsäure stellten wir mittels der Zeit-Wirkungs-Kurve (gemessene Extinktionen in Abhängigkeit zur Zeit) selbst fest.

Wir gingen dabei wie folgt vor: mit SERONORM stellten wir uns eine Harnsäurestandardlösung (5,7 mg%) her und bereiteten damit die oben beschriebenen Ansätze I bis III. Mit Ansatz I und II maßen wir die Eigenextinktion des Enzyms E_F . Erst jetzt gaben wir als Ansatz IV 1 ml verdünnter Uricasegebrauchslösung zu 2 ml verdünnter Standardlösung. Der Ansatz wird gemischt und sofort als Nullwert für die Ablesung von Ansatz III benutzt. Wir messen nun in festen zeitlichen Abständen (erst jede Minute, dann alle zwei bzw. 5 Minuten, vergl.: Tabelle 3) wie sich der Extinktionsabfall am Photometer ändert. Dabei ist darauf zu achten, daß der in Tabelle 3 angegebene Zeitpunkt $t = 0$ nicht identisch ist mit dem Beginn der angesetzten Reaktion, sondern dieser Punkt nur die erste Ablesung am Photometer markiert.

Die gemessenen Extinktionswerte sowie die zugehörigen, berechneten Harnsäurekonzentrationen sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Abbildung B stellt die entsprechende graphische Darstellung der 'Zeit-Wirkungs-Kurve' dar.

Als Ergebnis dieses Vorversuches können wir festhalten, daß in den von uns untersuchten Proben die Umsetzung von Harnsäure zu Allantoin durch Uricase spätestens nach 25 Minuten abgeschlossen ist. Über den von uns untersuchten Zeitraum von 60 Minuten stellten sich keine gravierenden Schwankungen des eingestellten Endwertes für E_{HS} ein. Da wir während der Messungen in unse-

rem Ernährungsexperiment immer 40 Minuten bis zur Ablesung gewartet haben, dürfte hier keine Fehlerquelle liegen.

4.3. Analysen der Kreatininkonzentrationen im Plasma

Die Plasmakreatininkonzentrationen wurden im Autoanalyser der Klinik bestimmt. Die Grundlage dieser Bestimmung ist die JAFFE-Reaktion, bei der Kreatinin eine rotbraune Farbe bildet. Ihre Intensität ist proportional der Kreatininkonzentration und wird bei 500 bis 505 Nanometer photometrisch bestimmt. Dieses Verfahren stellt eine Modifikation der Kreatininbestimmungen nach FOLIN und WU (1949) dar, deren Methodik von STEVENS et al (1961) verbessert wurde.

Die Bestimmung der Kreatininspiegel dient bei allen ähnlichen Versuchsreihen dazu, grobe Funktionsstörungen der Niere zu erfassen, welche einen Einfluß auf die Harnsäurespiegel haben.

Zeit in min	E_{HS}	$E_{HS} + E_F$	Harnsäurekonz. in mg %
0,0	0,018	0,063	3,15
0,5	0,030	0,077	3,85
1	0,038	0,085	4,25
2	0,048	0,095	4,75
3	0,052	0,099	4,95
4	0,059	0,106	5,30
5	0,062	0,109	5,45
6	0,062	0,109	5,45
7	0,063	0,110	5,50
8	0,063	0,110	5,50
9	0,064	0,111	5,55
10	0,064	0,111	5,55
11	0,064	0,111	5,55
12	0,064	0,111	5,55
14	0,063	0,110	5,50
16	0,064	0,111	5,55
18	0,064	0,111	5,55
20	0,064	0,111	5,55
22	0,065	0,112	5,60
24	0,065	0,112	5,60
26	0,066	0,113	5,65
28	0,066	0,113	5,65
30	0,065	0,112	5,60
35	0,066	0,113	5,65
40	0,065	0,112	5,60
45	0,065	0,112	5,60
50	0,064	0,111	5,55
55	0,064	0,111	5,55
60	0,061	0,108	5,40

$$E_F = 0,046 / 0,048 / 0,046 / 0,047 / 0,048 \cdot \overline{E_F} = 0,047$$

$$\text{Serornorm} = 5,70 \text{ mg\%}$$

Tabelle 3: Zeit - Wirkungskurve

$$E_F = \text{Uricaseeigenextinktion}$$

$$E_{HS} = \text{Extinktion der Harnsäure}$$

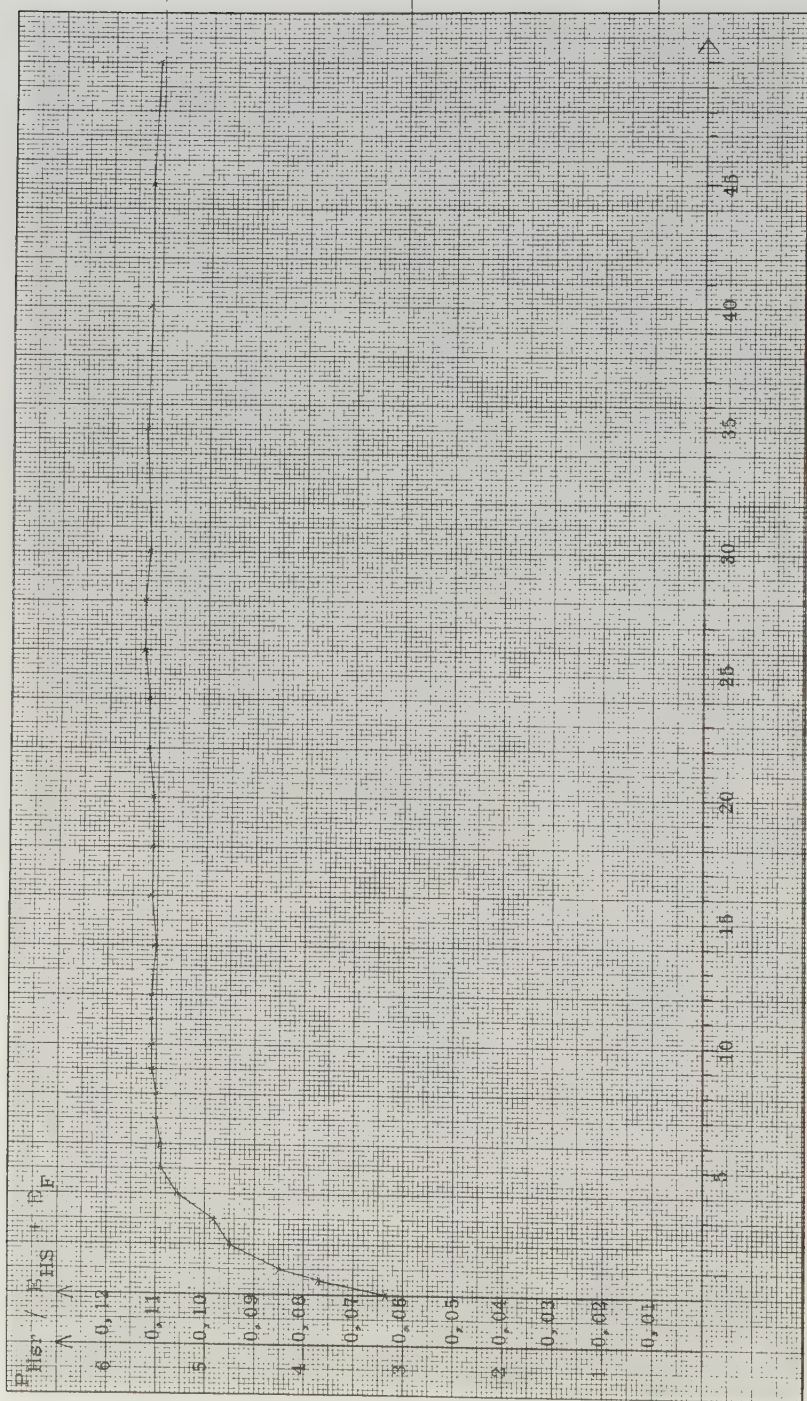


Abbildung B: Darstellung der Zeit-Wirkungs-Kurve
 Aufgeführt sind die Plasmaharnsäurespiegel P_{Hsr} in mg/100 ml
 und die zugehörigen Extinktionen E_{HS} und E_F in Abhängigkeit von der Zeit t min.

II. DIE MODIFIZIERTE FORMELDIÄT

1. GRUNDZÜGE DER DIÄT

1.1. Zielsetzung

Das Ziel unserer Diätform bestand darin, die Nachteile einer Formeldiät - vor allem die eintönige, halbflüssige Darreichungsform und den faden und abwechslungslosen Geschmack - zu vermeiden. Dabei sollten die Vorteile dieser Diätform - die Konstanz der Nahrungszusammensetzung und die leichte Zubereitungsart - aber erhalten bleiben. Die Konstanz der Nahrungszusammensetzung betraf in unserer Ernährungsstudie neben den Werten für Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate vor allem den Gehalt an Purinen. Unser Ziel war es daher keineswegs, eine purinfreie Diätform zu erarbeiten, sondern nur eine Kostform mit konstanter Purinzufuhr zu erstellen.

Den Nachteilen einer reinen Formeldiät versuchten wir auf zwei Wegen entgegenzuwirken:

- a) Die in einer Formeldiät allein und in möglichst reiner Form verabreichten Nahrungsbestandteile Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate (in Form von Lactalbumin der Firma Milhhof München, Livio^R-Öl und Glucosin der Firma Maizena) wurden von uns mit Zusätzen von Obst, Nüssen und Haferflocken nach Art eines 'Bircher-Müssli' verarbeitet. Diese Zusätze dienten vor allem der Geschmacksverbesserung.
- b) Die Eintönigkeit einer länger dauernden Formeldiät wurde dadurch aufgelockert, daß ungefähr ein Drittel der täglich von den Versuchspersonen benötigten Kalorien mittels industriell hergestellter Fertigprodukte gedeckt wurde.

Ogleich diese Fertigprodukte nur etwa 30 % des täglichen Kalorienbedarfes ausmachten, stellten sie mengenmäßig den größeren Anteil der täglichen Nahrung. Angeboten wurden dabei verschiedene industrielle Fertigmahlzeiten der Firma HIPPI, Pfaffenhofen - zum Mittagessen eine Vorspeise, ein warmes Hauptgericht und eine Nachspeise, zum Abendessen ein Kaltgericht oder wieder eine warme Hauptmahlzeit - sowie täglich zwei Scheiben eines fertig abgepackten, standardisierten Vollkornbrotes.

Voraussetzung für ein solches Vorgehen ist, daß die Zusammensetzung der von uns verwendeten, aber industriell hergestellten Nahrungsmittel bekannt, bzw. leicht zu errechnen ist. Neben den Angaben über den Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt der Fertigprodukte müssen wir aufgrund der gegebenen Fragestellung (Untersuchungen der Harnsäureplasmaspiegel) besonders den Purinstickstoffgehalt dieser Nahrungsmittel kennen. Die Zusammensetzung der verwendeten Formeldiät ('Bircher-Müssli') ergab sich aus der Analyse der genauen Einwaagen und der verwendeten Zutaten.

1.2. Industrielle Fertigprodukte

Die Zusammensetzung der industriellen Fertigmahlzeiten - Hersteller die Firma HIPPI, Pfaffenhofen - an Grundnahrungsstoffen konnte vom Hersteller angegeben werden (vergl.: Kap. B II 2.1.). Der Purin-N-Gehalt der Fertigmahlzeiten wurde von uns anhand der genauen Einwaagen (z.B. Fleisch und Beilagen) und mittels Tabellen errechnet. Wir benutzten dabei die Angaben von HEUPKE und ROST (1950) und jene von Mc COUNCE and WIDDOWSON (1968) (vergl. Kap. B II 2.2.).

Die Erstellung unseres Diätplanes für die Basisdiät erfolgte dann in drei Schritten: Mit der Zielsetzung, jeden Tag der Woche durch

die industriellen Fertigmahlzeiten ('HIPP-Gerichte') eine möglichst konstante Menge Purinstickstoff den Versuchspersonen zuzuführen, wurde ein Speiseplan erstellt. Dieser wiederholte sich wöchentlich. Er enthielt zum Mittagessen eine Vorspeise, ein warmes Hauptgericht und eine Süßspeise. Zum Abendessen gab es ein kaltes Gericht oder wieder ein Hauptgericht (vergl.: Kap. B II 3.1.). Da dieser Speiseplan der Ausgangspunkt unseres Diätaufbaues war, bezeichnen wir ihn im folgenden auch als Diätstufe I. Die Purinzufuhr pro Tag betrug in dieser Diätstufe für das Wochenmittel $157,09 \text{ mg Purin-N} \pm 1,38 \text{ mg}$ (vergl. : Kap. B II 3.2.).

Zu diesen Fertigmahlzeiten (HIPP-Gerichten) bekam jede Versuchsperson pro Tag zwei Scheiben eines in der Zusammensetzung konstanten Vollkornbrot. Die Analyse des Brotes nach Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Purinstickstoff war nach Angaben des Herstellers (Firma BATSCHEIDER) bekannt.

Da sowohl die Fertigmahlzeiten (HIPP-Gerichte) als auch das Vollkornbrot industriell hergestellt wurden, faßten wir sie als 'industrielle Fertigprodukte' zur Diätstufe II zusammen. Da das Brot an Purinstickstoff frei war, führten wir auch in dieser Diätstufe $157,09 \pm 1,38 \text{ mg Purin-N}$ den Versuchspersonen pro Tag zu (vergl.: Kapitel: B II 5.).

1.3. Formeldiät

Durch die Diätstufe II wurde pro Tag den Versuchspersonen eine konstante Kalorienmenge zugeführt. Sie beträgt im Wochenmittel $883,36 \pm 30,01 \text{ kcal}$, ungefähr ein Drittel des Gesamtkalorienbedarfes (vergl.: Tabelle 7 und 8). Der pro Tag bis zum Arbeitsumsatz (vergl.: Tabelle 1) verbleibende Kalorienbedarf eines jeden Versuchsteilnehmers wurde individuell durch eine bestimmte ein-

gewogene Menge Formeldiät ('Müssli') gedeckt. Die Herstellung der Formeldiät erfolgte durch uns nach folgendem Rezept:

465 g Formeldiät ('Birchermüssli') enthalten:				
Lactalbumin	100 g	Δ	350,0 kcal	
Livio ^R -Öl	35 g	Δ	325,5 kcal	
Glucosin	190 g	Δ	760,0 kcal	
Äpfel	100 g	Δ	52,0 kcal	
Haselnüsse	15 g	Δ	103,5 kcal	
Haferflocken	25 g	Δ	100,5 kcal	
Σ 465 g = 1691,5 kcal				

100 g Äpfel können durch 100 g Apfelsine ersetzt werden.

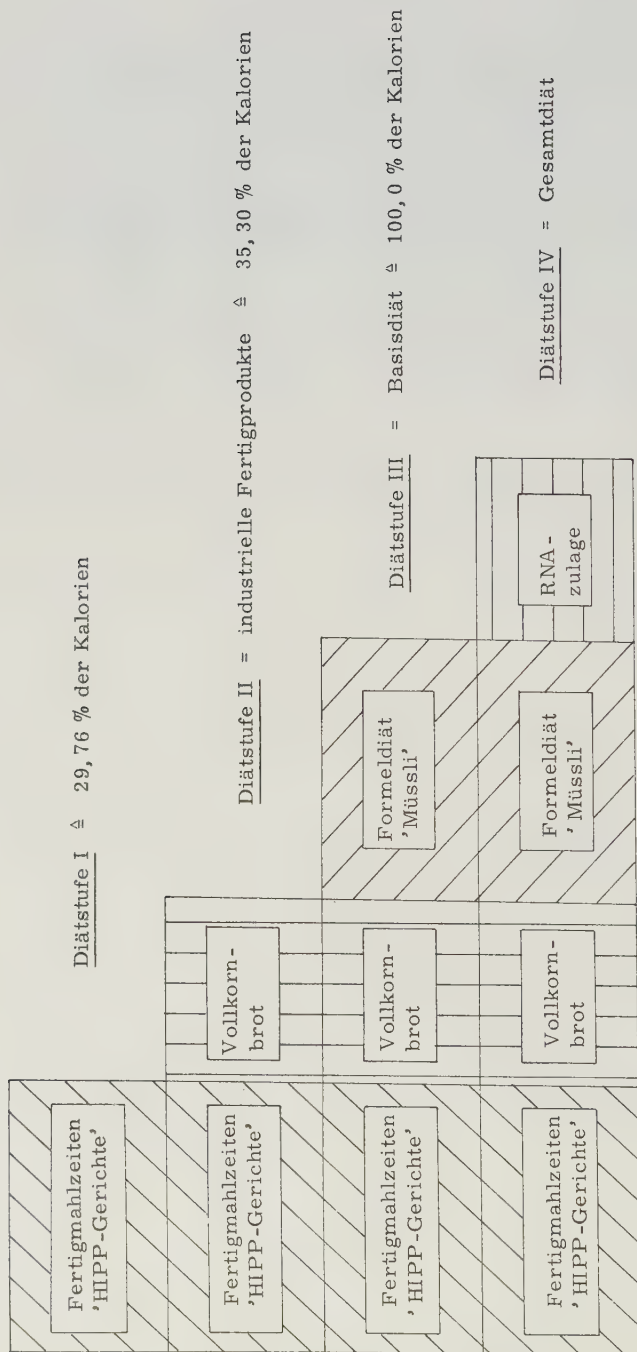
Übersicht IV: Rezept der Formeldiät ('Birchermüssli')

Wir verwendeten neben den Grundnahrungselementen in möglichst reiner Form Zusätze von Nüssen, Haferflocken und Obst. Die Zusammensetzung der Formeldiät war durch eine Analyse der Zutaten bekannt (vergl.: Kap. B II 7). Die Fertigprodukte (HIPPGerichte und Vollkornbrot) und die Formeldiät ergaben die von uns verwendete Basiskost, welche wir im folgenden auch als Diätstufe III bezeichnen. Durch diese Basisdiät wurde genau der tägliche Kalorienbedarf des Arbeitsumsatzes eines jeden Versuchsteilnehmers gedeckt.

1.4. RNA - Zulage

Zur Erhöhung der Harnsäureplasmaspiegel unserer Versuchspersonen gaben wir zu dieser Basiskost (Diätstufe III) pro Tag 3 g Harnsäurevorläufer in Form von RNA. Wir benutzten hierzu hoch gereinigte Hefe der Firma BÖHRINGER. Basisdiät und Nucleinsäurezulage ergaben unsere Gesamtdiät (Diätstufe IV)

Ein schematischer Überblick über den Aufbau der Diät unseres Ernährungsexperimentes ist in Übersicht V wiedergegeben.



Übersicht V: Darstellung des schematischen Aufbaus der Diät

Diätstufen I bis IV sowie ihr prozentualer Anteil an der Gesamtdiät (näheres siehe Kap. B II 1)

2. ZUSAMMENSETZUNG DER INDUSTRIELLEN FERTIGGERICHTE (' HIPP-GERICHTE ')

2.1. Zusammensetzung der Grundnahrungsstoffe

Die Analyse des Inhaltes der Fertigmahlzeiten (' HIPP-Gerichte ') nach Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate sowie der Kaloriengehalt ist für die von uns verwendeten Produkte nach Angaben des Herstellers in Tabelle 4 zusammengestellt.

2.2. Purinstickstoffgehalt

Die Bestimmung des Purinstickstoffes der Fertigmahlzeiten (' HIPP-Gerichte ') erfolgte nach den deutschen Angaben von HEUPKE und ROST (1950) und nach neueren Tabellen der englischen Literatur (Mc COUNCE and WIDDOWSON 1968). Mittels der Herstellerangaben über die verwendeten Frischfleischeinwaagen in den Fertiggerichten wurde der Purinstickstoffgehalt des Fleisches eines jeden Gerichtes ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bei den Berechnungen zeigte sich, daß einerseits die Angaben der benutzten Literaturquellen deutlich voneinander abwichen (z.B.: Kalbschnitten; deutsche Angaben = 'Kalbfleisch mager enthält 48 mg Purin-N / 100 g', englische Angaben = 'Kalbfleisch, Filet enthält 89 mg Purin-N / 100 g') . Andererseits waren die von uns benötigten Daten nicht exakt in den Tabellen zu finden. Dies traf besonders in zwei Fällen zu:

- a) Für den Rehbraten (Gericht B 5 in Tabelle 5) konnten wir in den englischen Angaben nur 'Rehkeule, gegrillt' finden. Die dortige Angabe von 97 mg Purin-N pro 100 Gramm Fleisch liegt mehr als doppelt so hoch wie der entsprechende

Art	Gericht	Füll- gew.	Zusammensetzung							
			in 100 Gramm				in der Packung			
			E	F	Kh	kcal	E	F	Kh	kcal
A Suppen	A 1 Hühnerbrühe	250 g	3,6	1,6	0,1	30	9,0	4,0	0,3	75
	A 2 Bouillon mit Leberspätzle	250 g	2,3	0,8	0,2	18	5,6	2,0	0,5	45
	A 3 Klare Ochsenschwanzsuppe	250 g	2,8	0,8	0,2	20	7,0	2,0	0,5	50
	A 4 Kraftbrühe mit Fleisch	250 g	4,7	0,8	0,8	30	11,8	2,0	2,0	75
	A 5 Gulaschsuppe	250 g	4,7	1,2	4,8	50	11,8	3,0	12,0	125
B Hauptgerichte	B 1 Lammfleisch mit Bohnen	300 g	8,3	3,3	4,0	81	25	10	12	245
	B 2 Gärtnerin-Ragout	300 g	11,1	3,3	4,0	93	33	10	12	280
	B 3 Rindslende mit Gemüse	300 g	9,6	1,7	4,0	72	29	5	12	215
	B 4 Kalbsfricassé	300 g	10,0	3,3	6,0	97	30	10	18	290
	B 5 Rehbraten mit Spätzle	300 g	11,3	3,3	6,4	104	34	10	19	310
	B 6 Hühnerfricassé mit Reis	300 g	8,1	3,3	8,0	97	24	10	24	290
	B 7 Dorsch	300 g	7,9	1,7	7,2	77	24	5	22	230
	B 8 Kalbsschnitten mit Mais	300 g	10,4	3,3	8,0	107	31	10	24	320
	B 9 Pasta asciutta	300 g	5,3	1,7	8,8	74	16	5	27	220
C Süßspeisen	C 1 Pflirsichkompott	125 g	0,4	0,3	13,8	62	0,6	0,4	17,3	75
	C 2 Weincreme mit Pfirsichen	125 g	2,4	0,7	17,7	90	3,0	1,0	22,2	110
	C 3 Preisselbeer-Apfel-Kompott	125 g	0,3	0,6	18,0	81	0,4	0,7	22,5	100
	C 4 Orangencreme	125 g	2,7	0,8	19,5	96	3,3	1,0	24,4	120
	C 5 Apfelkompott	125 g	0,2	0,2	17,2	74	0,3	0,3	21,5	90
	C 6 Birnenkompott	125 g	0,2	0,2	14,5	62	0,3	0,3	18,2	80
	C 7 Obstsalat	125 g	0,4	0,4	17,1	75	0,5	0,5	21,4	95
D Kaltspeisen	D 1 Hühnchen in Weinaspik	300 g	12,0	4,0	2,0	95	36	12	6	285
	D 2 Pikanter Geflügelsalat	300 g	10,7	4,0	4,0	97	32,1	12	12	290

Tabelle 4: Zusammensetzung der Fertiggerichte (HIPP)
Analyse nach Grundnahrungsstoffen und kcal

Gericht	I			II ⁺	III	IV ⁺	V	VI
	I ₁	I ₂	I ₃					
A 1 Hühnerbrühe	50	61	55	25	13,75	1	0,5	14,25
A 2 Bouillon mit Leberspätzle	[95]	[81]	[88]	40	--	-	-	27,7 ⁺
A 3 Klare Ochsenschwanzsuppe	[40]	[72]	[56]	20	--	-	-	11,2 ⁺
A 4 Kraftbrühe mit Fleisch	40	72	56	40	22,4	1,5	0,75	23,15
A 5 Gulaschsuppe	40	72	56	30	16,8	1	0,5	17,3
B 1 Lammfleisch mit Bohnen	46	49	47,5	105	49,9	5	2,5	52,4
B 2 Gärtnerin-Ragout	40	73	56	150	84	10	5	89
B 3 Rindslende mit Gemüse	40	60	50	130	65	4	2	67
B 4 Kalbsfricassé	48	50	49	125	61,25	-	-	61,25
B 5 Rehbraten mit Spätzle	39	[97]	50	125	62,5	2	1	63,5
B 6 Hühnerfricassé mit Reis	50	61	55	145	79,75	8	4	83,75
B 7 Dorsch	40	62	51	125	63,75	3	1,5	65,25
B 8 Kalbsschnitten mit Mais	48	89	68	130	88,4	34	17	105,4
B 9 Pasta asciutta	-	-	-	-	-	-	-	6 ⁺
C 1 Pfirsichkompott	X			X				
C 2 Weincreme mit Pfirsichen								
C 3 Preiselbeer-Apfel-Kompott								
C 4 Orangencreme								
C 5 Apfelkompott								
C 6 Birnenkompott								
C 7 Obstsalat								
D 1 Hühnchen in Weinaspik	50	61	55	150	82,5	-	-	82,5
D 2 Pikanter Geflügelsalat	40	60	50	150	75	-	-	75

Tabelle 5: Purinstickstoffgehalt der HIPP-Fertiggerichte
Es bedeuten:

- I = Purin-N-Gehalt der Fleischsorten in den Gerichten pro 100 g
 I_1 = Wert nach HEUPKE und ROST (1950)/ I_2 = Wert nach Mc COUNCE and WIDDOWSON (1968)/ I_3 = Mittelwert aus I_1 und I_2
 II = Frischfleischinwaagen in den Fertiggerichten
 III = Purin-N-Gehalt der eingewogenen Frischfleischmengen
 IV = Purin-N-Gehalt der Beilagen
 V = Die Hälfte des Purin-N-Gehaltes der Beilagen (vergl. Text)
 VI = Gesamter Purin-N-Gehalt des Fertiggerichtes
 + = Dieser Wert nach Angaben der Herstellerfirma
 [95] = Geklammerte Werte gehen nicht in die Berechnung ein (Text)

Wert nach HEUPKE und ROST (1950) mit 39 mg Purin-N pro 100 g Rehfleisch. Der Zubereitungsart des Fleisches in dem 'HIPP-Fertiggericht' kamen wohl die deutschen Angaben näher.

- b) Bei der 'Bouillon mit Leberspätzle' (Gericht A 2 in Tabelle 5) war in beiden Literaturquellen nur 'Leber, roh' zu finden. Dies entsprach der Zubereitungsart der Leberspätzle aber nur sehr ungenau. Wir verwendeten daher auch bei diesem Gericht die Angaben des Herstellers über den Purinstickstoffgehalt.

Wegen der beiden oben aufgeführten Gründe - Differenz der Daten und Schwierigkeiten mit dem Zuordnen der Angaben - versuchten wir Ungenauigkeiten dadurch auszuschließen, daß wir zum weiteren Rechenweg die Mittelwerte beider Literaturquellen verwendeten. Eine Ausnahme hiervon stellt aus oben genannten Gründen der 'Rehbraten' dar. Wir benutzten hier den Wert von 50 mg Purin-N pro 100 Gramm Fleisch. Dieser Wert liegt den deutschen Angaben näher als den Werten von Mc COUNCE and WIDDOWSON (1968).

Da Zahlen über die Menge der Beilagen zu dem Fleisch in den Fertiggerichten vom Hersteller nicht zu erfahren waren, mußten wir für diese Angaben gleich die Purinstickstoffmengen einsetzen, welche vom Hersteller ermittelt worden waren. Von der Überlegung ausgehend, daß Soßen und die darin teilweise zerkochten Gemüsebeilagen nie ganz aufgegessen werden konnten, addierten wir nur die Hälfte der Purin-N-Werte der Beilagen zu dem Purinstickstoffgehalt des Fleisches. Die so erhaltenen Purin-N-Mengen eines jeden Gerichtes sowie die zur Berechnung benötigten Daten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Der durchschnittliche Purinstickstoffgehalt der Vorspeisen lag bei $16,60 \pm 3,23$ mg Purin-N pro Gericht. In den Hauptgerichten und den Kaltspeisen befanden sich durchschnittlich $74,5 \pm 4,99$ mg Purinstickstoff. Bei diesen Angaben ist zu beachten, daß das in den Tabellen 4 und 5 als Hauptgericht aufgeführte Gericht 'Pasta asciutta' (B 9) von uns aufgrund seines geringen Purin-N-Gehaltes nur als Vorspeise verwendet wurde.

3. AUFSTELLUNG UND ANALYSE DES SPEISE- PLANES FÜR DIE FERTIGGERICHTE ('HIP- GERICHTE') PRO WOCHE

Diätstufe I

3.1. Aufstellung des Speiseplanes

Bei der Zusammenstellung unseres wöchentlichen Speiseplanes für die Fertiggerichte ('HIP-Gerichte') (siehe Übersicht VI) war unser Hauptziel, den mit den Fertigmahlzeiten aufgenommenen Purinstickstoff im Wochenverlauf möglichst geringen Schwankungen zu unterwerfen. Die zur Verfügung stehenden Gerichte wurden dementsprechend auf Mittags- und Abendmahlzeiten verteilt, wobei das Mittagessen aus einer Vorspeise, einem warmen Hauptgericht und einer Süßspeise bestand. Zum Abendessen erhielten die Versuchsteilnehmer entweder eines der Kaltgerichte oder wieder eine warme Hauptmahlzeit. Das in den Tabellen 4 und 5 aufgeführte Hauptgericht 'Pasta asciutta' (Gericht B 9) wurde von uns wegen seines geringen Purinstickstoffgehaltes von 6 mg pro Portion ausschließlich als Vorspeise verwendet.

Bei der Erstellung des Speiseplanes wurde noch darauf geachtet, daß nach Möglichkeit die Summe der Kalorien, welche pro Tag durch die Fertigmahlzeiten gedeckt wurde, möglichst gleich groß

war. So wurde erreicht, daß die zur Deckung des Arbeitsumsatzes noch benötigte Menge an Formeldiät (ungefähr $2/3$ des Gesamtkalorienbedarfes) im Wochenverlauf keinen allzu großen Schwankungen unterlag. Schließlich versuchten wir, die täglich aufgenommene Menge an Eiweiß gleich hoch zu gestalten. Damit wollten wir eventuelle Einflüsse auf die endogene Uratquote ausschließen, welche eine wechselnde Menge Eiweißangebot an die Versuchsteilnehmer hätte haben können (ZÖLLNER 1960 b). Der Speiseplan unserer Ernährungsstudie ist in Übersicht VI wiedergegeben.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Vorspeise	A 2 Bouillon mit Leberspätz- le	A 1 Hühner- brühe	A 5 Gulasch- suppe	B 9 Pasta ascuttia	A 3 Klare Ochsen- schwanz- suppe	B 9 Pasta ascuttia	A 4 Kraftbrühe mit Fleisch
Haupt- gericht	B 3 Rindsende mit Gemüse	B 2 Gärtnerin- ragout	B 4 Kalbs- fricassé	B 6 Hühner- fricassé mit Reis	B 7 Dorsch	B 8 Kalbs- schnitt mit Mais	B 5 Rehbraten mit Spätzle
Nachspeise	C 2 Weincreme mit Pfirsichen	C 7 Obst- salat	C 1 Pfirsich- kompott	C 6 Birnen- kompott	C 4 Orangen- creme	C 5 Apfel- kompott	C 3 Preisselbeer- Apfel- kompott
Abend- essen	B 4 Kalbs- fricassé	B 1 Lammfleisch mit Bohnen	D 2 Geflügel- salat	B 3 Rindsende mit Gemüse	D 1 Hühnchen in Weinaspik	B 1 Lammfleisch mit Bohnen	B 3 Rindsende mit Gemüse

Übersicht VI: Speiseplan für die Fertigmahlzeiten
(‘HIPP-Gerichte’)

3.2. Analyse der Diätstufe I

Eine Analyse der Diätstufe I ('HIPP-Fertiggerichte') hinsichtlich der täglich aufgenommenen Mengen an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Purinstickstoff ist in Tabelle 6 aufgeführt. Außerdem ist hier die durch die Fertiggerichte pro Tag gedeckte Kalorienmenge verzeichnet. Zur Erstellung dieser Tabelle wurden einfach die mit den einzelnen Fertiggerichten zum Mittag- und Abendsen täglich aufgenommenen Mengen an Grundnahrungsstoffen und Purinstickstoff addiert.

Der Purinstickstoffgehalt aller täglichen Fertigmahlzeiten bewegte sich dabei zwischen 153,6 mg/24 h am Mittwoch und 163,8 mg/24 h am Samstag. Der Wochenmittelwert lag bei 157,09 $\pm$ 1,38 mg Purin-N/24 h.

Die mit der Diätstufe I zugeführten Kalorien schwankten zwischen 660 kcal/24 h (montags) und 875 kcal/24 h (samstags) nach den Herstellerangaben und zwischen 660,63 kcal/24 h (montags) und 878,17 kcal / 24 h (samstags) nach den eigenen Berechnungen. Der Wochendurchschnitt lag bei 742,86 kcal/24 h (Hersteller) bzw. 744,72 kcal/24 h (eigene Berechnungen).

Die durchschnittliche Zufuhr an Grundnahrungselementen betrug:

Eiweiß:	70,96 $\pm$ 1,18 g
Fett:	21,60 $\pm$ 1,28 g
Kohlenhydrate:	61,69 $\pm$ 5,69 g

Um aus diesen Grammeinwaagen die prozentuale Zusammensetzung der Diätstufe I an Grundnahrungsstoffen zu errechnen, gingen wir wie folgt vor: Wir errechneten den den Grammeinwaagen entsprechenden Brennwert für Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate. Zur Umrechnung benutzten wir, wie auch in allen folgenden Umrechnungen,

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerst.	Freitag	Samstag	Sonntag	Wochenmittel
in g	67, 6	67, 5	74, 5	69, 3	70, 3	72, 3	75, 2	70, 96 + 1, 18
in kcal	277, 16	276, 75	305, 45	284, 13	288, 23	296, 43	308, 32	290, 92 + 4, 85
in %	41, 95	39, 99	38, 92	35, 26	41, 70	33, 76	44, 02	39, 37 + 1, 40
in g	18, 0	24, 5	25, 4	20, 3	20, 0	25, 3	17, 7	21, 60 + 1, 28
in kcal	167, 40	227, 85	236, 22	188, 79	186, 00	235, 29	164, 61	200, 88 + 11, 92
in %	25, 34	32, 93	30, 10	23, 43	26, 91	26, 79	23, 50	27, 00 + 1, 31
in g	52, 7	45, 7	59, 3	81, 2	52, 9	84, 5	55, 5	61, 69 + 5, 69
in kcal	216, 07	187, 37	243, 13	332, 92	216, 89	346, 45	227, 55	252, 91 + 23, 32
in %	32, 71	27, 08	30, 98	41, 31	31, 38	39, 45	32, 49	33, 63 + 1, 89
Hersteller - angaben	660	695	780	805	685	875	700	742, 86 + 29, 70
eigene Berechnung	660, 63	691, 97	784, 80	805, 84	691, 12	878, 17	700, 48	744, 72 + 30, 01
Summe der %	100, 00	100, 00	100, 00	100, 00	99, 99	100, 00	100, 01	
Purin-N in mg	156, 0	155, 7	153, 6	156, 8	160, 0	163, 8	153, 7	157, 09 + 1, 38

Tabelle 6: Analyse der Diätstufe I ('HIPP'-Fertigerichte). Angaben über den Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten, Kalorien und Purinstickstoff.

Verwendete Umrechnungsfaktoren : $E \hat{=} 4, 1 / F \hat{=} 9, 3 / KH \hat{=} 4, 1$

Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Summe der selbst berechneten Kalorien als 100 %-Wert

für Eiweiß den Faktor 4,1, für Fett den Faktor 9,3 und für die Kohlenhydrate den Faktor 4,1. Die Summe der so ermittelten Kalorien pro Tag wurde als 100 % gesetzt, und die einzelnen Kalorienwerte als Prozentanteile dieser Summe berechnet. Dabei fiel auf, daß die Summe der von uns ermittelten Kalorien pro Tag um maximal 6,1 kcal von der Summe abwich, welche der Hersteller für die Fertiggerichte angegeben hatte (Freitag: Herstellerangaben = 685 kcal, eigene Berechnung = 691,12 kcal). Diese Abweichung entspricht 0,9 % des Gesamtwertes. Als 100 %-Wert zur Berechnung der prozentualen Zusammensetzung der Nahrung diente uns wie oben immer die Summe der eigenen Kalorienberechnungen.

Für die Diätstufe I ('HIP-GERICHTE') ergab sich im Wochendurchschnitt folgende prozentuale Zusammensetzung an Grundnahrungsstoffen:

Eiweiß:	39,37	+	1,40 %
Fett:	27,00	+	1,31 %
Kohlenhydrate:	33,63	+	1,89 %

Die größten Abweichungen sowohl in den Grammeinwaagen als auch in der prozentualen Zusammensetzung zeigen in der Diätstufe I somit die Kohlenhydrate.

4. ANALYSE DES VOLLKORNBROTES

In unserer Ernährungsstudie verwendeten wir grobes Vollkornbrot der Firma 'BATSCHIEDER'; jedes vergleichbare Produkt eines anderen Herstellers hätten wir auch benutzen können. Das Brot war geschnitten und abgepackt.

Die Analyse des Vollkornbrottes durch den Hersteller ergab folgende Zusammensetzung:

60 g Vollkornbrot enthalten:	
Eiweiß:	4,38 g
Fett:	0,72 g
Kohlenhydrate:	27,20 g
Purinstickstoff:	0,00 mg

Übersicht VII: Analyse des Vollkornbrottes
Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten
und Purinstickstoff

Die obigen Angaben beziehen sich auf die von uns in der Ernährungsstudie täglich verwendete Menge von zwei Scheiben Brot (= 60 g).

Die von uns errechnete prozentuale Zusammensetzung zeigte für das Vollkornbrot folgendes Ergebnis:

Eiweiß:	13,18 %
Fett:	4,92 %
Kohlenhydrate:	81,90 %

Der von uns ermittelte Brennwert von 60 Gramm Brot lag mit 136,74 kcal um 7,26 kcal unter den Herstellerangaben (144,00 kcal), entsprechend 5,04 % Abweichung.

Da die von uns verwendeten, industriell hergestellten Fertigprodukte, nämlich die Fertiggerichte der Firma HIPP und das Vollkornbrot in ihrer Zusammensetzung konstant waren, und außerdem täglich an die Versuchsteilnehmer dieselben Mengen davon abgegeben wurden, ist es sinnvoll, beide Nahrungsmittel in unseren weiteren Betrachtungen zusammenzufassen und sie als Diätstufe II noch einmal als Gesamtheit auf ihre Zusammensetzung zu überprüfen.

5. ANALYSE DER DIÄTSTUFE II (INDUSTRIELLE FERTIGPRODUKTE, 'HIPP-GERICHTE' PLUS VOLLKORNBROT)

Die Zusammensetzung der Diätstufe II (Fertiggerichte und Vollkornbrot) ist für jeden Tag und als Wochenmittelwert in der Tabelle 7 wiedergegeben.

Da das Vollkornbrot keinen Purinstickstoff enthielt, entsprechen die Angaben über die täglich aufgenommenen Purinstickstoffmengen denen der Fertigmahlzeiten ohne Brot (Mittelwert = $157,09 \pm 1,38$ mg Purin-N/24 h).

Bei den Angaben über die Grundnahrungsstoffe in Gramm entsprechen in der 2. Diätstufe die Standardabweichungen des Mittelwertes im Wochendurchschnitt denen der Fertigmahlzeiten ohne Brot (Diätstufe I), da ja täglich und somit auch im Wochenmittel nur eine konstante Menge an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten zu den Grammeinwaagen der Fertigmahlzeiten addiert werden. Diese Standardabweichungen betragen für Eiweiß $s_x^- = \pm 1,18$ g, für Fett $s_x^- = \pm 1,28$ g und für die Kohlenhydrate $s_x^- = \pm 5,69$ g. Dabei ist zu beachten, daß diese mittleren Fehler aber einem größeren Mittelwert zugehören ($E = 75,34$ g, $F = 22,32$ g,

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerst.	Freitag	Samstag	Sonntag	Wochenmittel
in g	71,98	71,88	78,88	73,68	74,68	76,68	79,58	75,34 + 1,18
in kcal	295,12	294,71	323,41	302,09	306,19	314,39	326,28	308,88 + 4,85
in %	36,92	35,48	35,02	31,98	36,90	30,92	38,88	35,16 + 1,07
in g	18,72	25,22	26,12	21,02	20,72	26,02	18,42	22,32 + 1,28
in kcal	174,10	234,55	242,92	195,49	192,70	241,99	171,31	207,58 + 11,92
in %	21,78	28,24	26,31	20,70	23,22	23,80	20,42	23,50 + 1,10
in g	80,50	73,50	87,10	109,00	80,70	112,30	83,30	89,49 + 5,69
in kcal	330,05	301,35	357,11	446,90	330,87	460,43	341,53	366,89 + 23,32
in %	41,29	36,28	38,67	47,32	39,88	45,28	40,70	41,35 + 1,44
Herstellerangaben	804	839	924	949	829	1019	844	886,86 + 29,70
eigene Berechnung	799,27	830,61	923,44	944,48	829,76	1016,31	839,12	883,36 + 30,01
Summe der %	99,99	100,00	100,00	100,01	100,00	100,00	100,00	
Purin-N in mg	156,0	155,7	153,6	156,8	160,0	163,8	153,7	157,09 + 1,38

Tabelle 7: Analyse der Diätstufe II (industrielle Fertigprodukte einschließlich Vollkornbrot)
 Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten, Kalorien und Purinstickstoff
 Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Summe der selbst berechneten Kalorien
 als 100 %-Wert.

KH = 89,49 g) als dies bei der Diätstufe I der Fall war (E = 70,96 g, F = 21,60 g und KH = 61,69 g). Sie werden als Prozentanteil vom Mittelwert somit geringer. Dies zeigt sich besonders, wenn wir für die zweite Diätstufe die prozentuale Zusammensetzung der Grundnahrungsstoffe im Wochenmittel betrachten:

		Zum Vergleich: Diätstufe I
Eiweiß:	35,16 $\pm$ 1,07 %	39,37 $\pm$ 1,40 %
Fett:	23,50 $\pm$ 1,10 %	27,00 $\pm$ 1,31 %
Kohlenhydrate:	41,35 $\pm$ 1,44 %	33,63 $\pm$ 1,89 %

Die Abweichungen vom Mittelwert sind gegenüber der Diätstufe I ('HIPF-Fertiggerichte') alle geringer geworden. Die Abnahme beträgt für Eiweiß - 0,33 %, für Fett - 0,21 % und für die Kohlenhydrate - 0,45 %.

Wir sehen außerdem, daß durch den hohen Anteil der Kohlenhydrate am Vollkornbrot der prozentuale Anteil dieses Nahrungsstoffes auf Kosten des Eiweißes (- 4,21 %) und des Fettes (- 3,50 %) um 7,72 % angestiegen ist.

Für die Brennwertzahlen der Diätstufe II gilt das oben Gesagte über die Grundnahrungsstoffe in Gramm: die Abweichung des Mittelwertes entspricht der der Diätstufe I, der Mittelwert selber hat sich aber von 744,72 kcal auf 883,36 kcal erhöht. Der mittlere Fehler ist somit prozentual kleiner geworden, er beträgt in der Diätstufe I $\pm$ 30,01 kcal entsprechend 4,03 % und in der Diätstufe II auch $\pm$ 30,01 entsprechend 3,40 %.

Der Unterschied zwischen den Kalorienangaben der Hersteller und den eigenen Berechnungen erhöht sich durch die relativ große Dif-

ferenz dieser beiden Werte beim Vollkornbrot (144 kcal Herstellerangaben, 136,74 kcal eigene Berechnung) in der Diätstufe II auf maximal 8,39 kcal entsprechend 1 % (Dienstag: eigene Berechnungen = 830,61 kcal, Herstellerangaben 839 kcal).

6. BERECHNUNG DER DURCH DIE FORMELDIÄT ZU DECKENDEN RESTKALORIEN

In der Tabelle 1 haben wir bereits nach Angaben von BOOTHBY et al (1954) mittels der Körperoberfläche und Angaben über den Grundumsatz pro Quadratmeter und Stunde den Grundumsatz jedes Versuchsteilnehmers pro Tag errechnet. Durch Multiplikation mit dem Faktor 1,6 ergab sich der Arbeitsumsatz pro Tag (vergl. Kap. B I 1.3.).

Bei einem Arbeitsumsatz von 35035 kcal aller Versuchspersonen erhalten wir einen durchschnittlichen Kalorienverbrauch von 2502,5 kcal $\pm$ 65,35 kcal pro Tag und Versuchsperson. Subtrahieren wir hiervon die im Wochendurchschnitt durch die Diätstufe II ('HIPPI-Gericht' und Vollkornbrot) gedeckten Kalorien (886,9 kcal), so ergibt sich ein durchschnittlicher Kalorienwert von 1615,6 kcal pro Tag und Versuchsperson, welcher mittels der Formeldiät ('Bircher-Müssli') gedeckt werden muß.

In unserer Ernährungsstudie sollte aber der sich täglich, wenn auch nur geringfügig, ändernde Brennwert der industriellen Fertigprodukte (Diätstufe II) individuell den unterschiedlichen Arbeitsumsätzen der Versuchsteilnehmer angepaßt werden. Wir errechneten für jeden Tag und jede Versuchsperson durch Subtraktion der Kalorien, welche die Diätstufe II deckt, vom tatsächlichen Kalorienbedarf

Kalorien- gehalt der Diätstufe II		Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mittelwert des Kaloriengehaltes der Diätstufe II	
		804	839	924	949	829	1019	844	→ 886, 6	
VP	Arbeits- Nr. umsatz	Differenz der Kalorien der Diätstufe II vom Arbeitsumsatz							Mittelwert der Kalorien pro VP sowie s_x	Arbeitsumsatz minus Mittel- wert der Diätstufe II
1	2596	1792	1757	1672	1674	1767	1577	1752	1709, 14 + 29, 70	1709, 1
2	2892	2088	2053	1968	1943	2063	1873	2048	2005, 14 + 29, 70	2005, 1
3	2876	2072	2037	1952	1927	2047	1857	2032	1989, 14 + 29, 70	1989, 1
4	2538	1734	1699	1614	1589	1709	1519	1694	1651, 14 + 29, 70	1651, 1
5	2243	1439	1404	1319	1294	1414	1224	1399	1356, 14 + 29, 70	1356, 1
6	2670	1866	1831	1746	1721	1841	1651	1826	1783, 14 + 29, 70	1783, 1
7	2584	1780	1745	1660	1635	1755	1565	1740	1697, 14 + 29, 70	1697, 1
8	2600	1796	1761	1676	1651	1771	1581	1756	1713, 14 + 29, 70	1713, 1
9	2600	1796	1761	1676	1651	1771	1581	1756	1713, 14 + 29, 70	1713, 1
10	2534	1730	1695	1610	1585	1705	1515	1690	1647, 14 + 29, 70	1647, 1
11	2097	1293	1258	1173	1148	1268	1078	1253	1210, 14 + 29, 70	1210, 1
12	2258	1454	1419	1334	1309	1429	1239	1414	1371, 14 + 29, 70	1371, 1
13	2385	1581	1546	1461	1436	1556	1366	1541	1498, 14 + 29, 70	1498, 1
14	2162	1358	1323	1238	1213	1333	1143	1318	1275, 14 + 29, 70	1275, 1
Σ		23779	23289	22099	21749	23429	20769	23219	22618, 96	22618, 4
$\bar{x}$		1698, 5	1663, 5	1578, 5	1553, 5	1673, 5	1483, 5	1658, 5	1615, 64	1615, 60
$+s_x$		+65, 35	+65, 35	+65, 35	+65, 35	+65, 35	+65, 35	+65, 35	+ 65, 35	+ 65, 30
$-s_x$										

Tabelle 8: Aufstellung der Kalorien, welche pro Tag und pro VP durch die Formeldiät gedeckt werden müssen. Einzel- und Mittelwerte, mittlerer Fehler.

(Arbeitsumsatz) jene Kalorien, welche für die Formeldiät übrig blieben. Diese Angaben sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Die Werte der durchschnittlichen Kalorien, die pro Tag durch die Formeldiät gedeckt werden mußten, lagen zwischen $1698,5 \pm 65,35$ kcal am Montag und $1483,5 \pm 65,35$ kcal am Samstag. Der Mittelwert betrug $1615,64 \pm 65,35$ kcal pro Tag und Versuchsteilnehmer.

Der durchschnittliche Kalorienbedarf einer jeden Versuchsperson an Formeldiät während der Woche lag zwischen $1210,14 \pm 29,70$ kcal für die Versuchsperson Nummer 11 und $2005,14 \pm 29,70$ kcal für die Versuchsperson Nummer 2. Auch der Mittelwert dieser Angaben für alle 14 Versuchsteilnehmer lag bei $1615,64 \pm 65,35$ kcal pro Tag und Versuchsperson.

Ermitteln wir den durchschnittlichen Kalorienbedarf einer jeden Versuchsperson an Formeldiät pro Woche durch Subtraktion des mittleren Kaloriengehaltes der Diätstufe II ($886,9$ kcal) vom jeweiligen Arbeitsumsatz und bilden von diesen Ergebnissen den Mittelwert, so erhalten wir mit $1615,6 \pm 65,30$ kcal fast dasselbe Ergebnis wie bei der obigen Rechnung. Die geringen Unterschiede in der zweiten Stelle hinter dem Komma entstehen dadurch, daß diese Berechnung mit einer Stelle hinter dem Komma weniger durchgeführt wurde als die obigen Berechnungen.

7. ZUSAMMENSETZUNG DER FORMELDIÄT

Während in einer reinen Formeldiät die Grundnahrungselemente in möglichst reiner Form und ohne weitere, kalorienhaltige Zusätze verwendet werden, wurde unsere halbflüssige Formeldiät durch mehrere Beigaben geschmacklich verbessert. Als Grundnahrungsmittel verwendeten wir Livio^R-Öl für Fett, Glucosin der Firma MAIZENA für Kohlenhydrate und Lactalbumin der Firma MILCH-HOF, München für Eiweiß. Zur Geschmacksverbesserung verwendeten wir Haselnüsse, Haferflocken und Obst, nämlich Äpfel und Apfelsinen. Das Rezept für dieses 'Bircher-Müssli' ist in Übersicht VIII wiedergegeben.

Die in Übersicht VIII aufgeführten 465 g Formeldiät ('Bircher-Müssli') haben einen Kaloriengehalt von 1691,5 kcal, bzw. 1684,91 kcal nach eigenen Berechnungen. In unserer Ernährungsstudie betrug der durchschnittlich auf die Formeldiät entfallende Kalorienanteil aber 1615,6 kcal (vergl. Kap.: B II 6). Die Differenz bei der Beträge hat aber keine Bedeutung. Mittels einfacher Dreisatzrechnung läßt sich aus der vorgegebenen Zusammensetzung der Formeldiät jede andere Einwaage für einen anderen Gesamtkaloriengehalt berechnen. So würde zum Beispiel die Summe der Gramm-einwaagen statt 85,84 g Eiweiß, 47,31 g Fett und 217,80 g Kohlenhydrate für 1691,5 kcal (vergl. Übersicht VIII), in unserer Studie für 1615,6 kcal 81,99 g Eiweiß, 45,19 g Fett und 208,03 g Kohlenhydrate betragen. Dabei ändert sich die prozentuale Formeldiätzusammensetzung nicht. Sie beträgt:

Eiweiß:	20,89 %
Fett:	26,11 %
Kohlenhydrate:	53,00 %

Übersicht VIII: Aufstellung der Rezeptur und Analyse der
Formeldiät

				kcal
Durchschnittlicher Arbeitsumsatz pro Tag und pro VP				2502,5
Anteil der Diätstufe II (Fertiggerichte plus Brot) an der Nahrung pro Tag und pro VP				886,9
Restanteil für die Formeldiät				1615,6
Rezept der Formeldiät	Analyse der Formel- diät			
	E in g	F in g	KH in g	
100 g Äpfel (Apfelsine)	0,3	0,3	12,1	52,0
15 g Haselnüsse	2,09	9,27	1,89	103,5
25 g Haferflocken	3,45	1,65	16,51	100,5
100 g Lactalbumin	80,0	1,09	3,0	350,0
35 g Livio ^R - Öl	0,0	35,0	0,0	325,5
190 g Glucosin	0,0	0,0	184,3	760,0
465 g 'Bircher-Müssli'				
Summe der Grammeinwaagen + kcal der Grundnahrungsstoffe	85,84	47,31	217,80	1691,5
Umrechnung der Grammein- waagen in Kalorien	x 4,1 351,944	x 9,3 439,983	x 4,1 892,980	1684,907
Prozentuale Zusammensetzung 1684,91 kcal $\hat{=}$ 100 %	20,89	26,11	53,00	
Purinstickstoffgehalt von 465 g Formeldiät 27 bis 29 mg				

Vergleichen wir diese Zusammensetzung mit der errechneten Analyse der Diätstufe II (siehe Tabelle 7), so können wir feststellen, daß die Prozentwerte für den Fettgehalt mit 23,50 % für die Diätstufe II und 26,11 % für die Formeldiät fast gleich groß sind. Dem hohen Anteil in den Fertiggerichten und dem Brot für Eiweiß (35,16 %) steht ein deutlich niedrigerer Wert in der Formeldiät gegenüber. Dafür wurde in der Formeldiät der Kohlenhydratgehalt gegenüber den anderen Diätbestandteilen um 11,65 % erhöht, von 41,35 % in der zweiten Diätstufe auf 53,00 %.

Der Purinstickstoffgehalt der in Übersicht VIII aufgeführten 465 g Formeldiät ist mit 27 bis 29 mg angegeben. Wir verwendeten in unseren weiteren Berechnungen nur den Mittelwert von 28 mg Purinstickstoff pro Versuchsperson und pro Tag.

8. HERSTELLUNG DER FORMELDIÄT

Wir stellten die Formeldiätportionen für alle Versuchsteilnehmer für zwei bzw. drei Tage im voraus her. Auch bei guter Kühlung ist unsere Formeldiät wohl kaum viel länger haltbar.

Um eine rationelle Arbeitsweise zu erreichen, stellten wir für jeden Tag eine konstante Gesamtmenge Formeldiät her, welche für 26000 kcal berechnet wurde. Diese 26000 kcal decken einerseits ausreichend den Tag mit dem größten Gesamtkalorienverbrauch (entsprechend den Tag mit dem geringsten Kaloriengehalt der Diätstufe II). Tabelle 8 weist diesen Tag als den Montag mit einem Gesamtkalorienbedarf aller Versuchspersonen von 23799 kcal aus. Andererseits tragen die hergestellten 26000 kcal den Tatsachen Rechnung, daß die Formeldiät nicht quantitativ dem Mixgefäß entnommen werden konnte, und daß bei der Einwaage der täglichen Portionen für die Versuchspersonen immer etwas Formeldiät verloren geht.

Die Mengen der einzelnen Zutaten pro Tag errechnen sich aus den Angaben des Rezeptes der Formeldiät und den herzustellenden 26000 kcal mittels Dreisatzrechnung. Die pro Tag benötigten Zutaten sind in Übersicht IX aufgeführt.

Zutaten für 26000 kcal Formeldiät:	
Obst	1537,10 g
Haselnüsse	230,56 g
Haferflocken	384,27 g
Lactalbumin	1537,10 g
Glucosin	2920,48 g
Öl	537,98 g
Summe	7147,49 g

=====

Übersicht IX: Zutaten für die täglich hergestellte Menge
Formeldiät (26 000 kcal)

Die oben aufgeführten Mengen werden für die entsprechende Anzahl von Tagen verdoppelt oder verdreifacht.

Die gesamten Zutaten wurden in einer Flüssigkeitsmenge von 2,5 Liter Wasser pro Tag aufgelöst. Bei diesem Wassergehalt hatte die Formeldiät noch eine recht feste Konsistenz. Es war aber jedem Versuchsteilnehmer freigestellt, durch weiteren kalorienfreien Flüssigkeitszusatz seine Portionen zu verdünnen.

Bei der Zubereitung der gesamten Formeldiät für zwei oder drei

Tage wurden zuerst in einem Mixgefäß entsprechender Größe (ungefähr 15 Liter) das Glucosin und das Lactalbumin in lauwarmem Wasser gelöst. Danach gaben wir die Nüsse und die Haferflocken hinzu, dann das Öl. Es verteilte sich nach ungefähr fünfminütigem Umrühren homogen in der Grundmasse. Als letztes wurde das Obst zugesetzt. Die Äpfel wurden, nachdem das Gehäuse entfernt worden war, ungeschält in kleine Stücke geschnitten und der Formeldiät zugegeben. Die Apfelsinen wurden nur geschält und die halbierten Scheiben der Formeldiät zugesetzt.

9. BERECHNUNG DER TÄGLICHEN FORMELDIÄTPORTIONE N

In der Tabelle 8 ist aufgeführt, wie viel Kalorien jede Versuchsperson mit der Formeldiät zu sich zu nehmen hatte. Die Umrechnung der dortigen Kalorienangaben in Gramm Formeldiät erfolgt nach folgender Überlegung: Die hergestellten 26000 kcal Formeldiät pro Tag entsprechen, wie in Übersicht IX gezeigt, einer Menge von 7147,5 Gramm durch die festen Zutaten. Da für jeden Tag noch einmal 2500 ml, entsprechend 2500 g kalorienfreies Wasser zugesetzt wurde, entsprachen die angegebenen 26 000 kcal einer Menge von 9647,5 Gramm Formeldiät. Jede Menge x der Formeldiät für einen bestimmten Tageskalorienbedarf einer Versuchsperson ergibt sich dann wie folgt:

$$\begin{array}{rcl} 26000 \text{ kcal} & \triangleq & 9647,5 \text{ g Formeldiät} \\ \text{Tageskalorienbedarf einer} & & \\ \text{Versuchsperson in kcal} & \triangleq & x \text{ g Formeldiät} \\ \hline x = 0,371 \times \text{Tageskalorienbedarf in kcal} \end{array}$$

Die in Tabelle 8 für jeden Tag und für jede Versuchsperson angegebenen Kalorienwerte müssen somit nur mit dem Faktor 0,371

multipliziert werden, um die entsprechende Menge Formeldiät in Gramm zu erhalten. Im Mittel wurden pro Tag und pro Versuchsperson 1615,64 (kcal) mal 0,371 gleich 599,40 Gramm Formeldiät verteilt.

Die täglichen Portionen der Formeldiät wurden zu zwei ungefähr gleich großen Teilen in paraffinierten Milchtüten abgewogen. Die Tüten wurden mit der laufenden Nummer der Versuchspersonen beschriftet. Außerdem wurde der Tag, an welchem die Portion gegessen werden sollte, auf den Tüten verzeichnet. Auf diese Weise war es möglich, montags, mittwochs und freitags den Versuchsteilnehmern die Formeldiät für zwei oder drei Tage im voraus mitzugeben. Zum Frühstück und nachmittags sollte jeweils ungefähr die Hälfte der täglichen Formeldiät gegessen werden (vergl. Übersicht III). Die Versuchspersonen wurden angehalten, die Formeldiätportionen bis zum Verzehr im Kühlschrank aufzubewahren.

10. ANALYSE DER DIÄTSTUFE III (Basisdiät)

Einen Überblick über die Zusammensetzung der Basisdiät (Diätstufe III) nach den Grammeinwaagen der Grundnahrungselemente und für den Purinstickstoffgehalt gibt Tabelle 9. Außerdem sind hier die zur Errechnung der Zusammensetzung der Basisdiät benötigten Angaben über die Diätstufe II und die Formeldiät aufgeführt. Die prozentuale Zusammensetzung der Diätstufe III (Basisdiät) ist in Tabelle 10 wiedergegeben. Zur Erstellung beider Tabellen gingen wir wie folgt vor:

Die in der Tabelle 9 aufgeführten Grammeinwaagen pro Tag der

Diätstufe II								
	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerst.	Freitag	Samstag	Sonntag	Wochenmittel- wert
Eiweiß in g	71, 98	71, 88	78, 88	73, 68	74, 68	76, 68	79, 58	75, 34 + 1, 18
Fett in g	18, 72	25, 22	26, 12	21, 02	20, 72	26, 02	18, 42	22, 32 + 1, 28
Kohlenhyd. in g	80, 50	73, 50	87, 10	109, 00	80, 70	112, 30	83, 30	89, 49 + 5, 69
kcal	804	839	924	949	829	1019	844	886, 86 + 29, 70
Purin-N in mg	156, 0	155, 7	153, 6	156, 8	160, 0	163, 8	153, 7	157, 09 + 1, 38
Formeldiät								
Mittelwert d. tägl. F-D-kcal	1698, 5	1663, 5	1578, 5	1553, 5	1673, 5	1483, 5	1658, 5	1615, 64 + 29, 70
Faktor f	1.00414	0, 98345	0, 93320	0, 91842	0, 98936	0, 87703	0, 98049	0, 95517 + 0, 01756
Eiweiß in g	86, 20	84, 42	80, 11	78, 84	84, 93	75, 28	84, 17	81, 99 + 1, 51
Fett in g	47, 51	46, 53	44, 15	43, 45	46, 81	41, 49	46, 39	45, 19 + 0, 83
Kohlenh. in g	218, 70	214, 20	203, 25	200, 03	215, 48	191, 02	213, 55	208, 03 + 3, 82
Purin-N in mg	28, 0	28, 0	28, 0	28, 0	28, 0	28, 0	28, 0	28, 0 + 0, 00
Diätstufe III								
Eiweiß in g	158, 18	156, 30	158, 99	152, 52	159, 61	151, 96	163, 75	157, 33 + 1, 57
Fett in g	66, 23	71, 75	70, 27	64, 47	67, 53	67, 51	64, 81	67, 51 + 1, 02
Kohlenh. in g	299, 20	287, 70	290, 35	309, 03	296, 18	303, 32	296, 85	297, 52 + 2, 76
Purin-N in mg	184, 0	183, 7	181, 6	184, 8	188, 0	191, 0	181, 7	185, 09 + 1, 38
kcal	2502, 5	2502, 5	2502, 5	2502, 5	2502, 5	2502, 5	2502, 5	2502, 50 + 0, 00

Tabelle 9: Analyse der Diätstufe III (Basisdiät).

Grammeinwaagen der Diätstufe II, der Formeldiät und der Basisdiät von Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Purin-N. Mittelwert der täglichen Kalorien der F-D vergl. Tabelle 8, Faktor f siehe Text

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerst.	Freitag	Samstag	Sonntag	Wochenmittel
Eiweiß	in g	158,18	156,30	158,99	152,52	159,61	163,75	157,33 + 1,57
	in kcal	648,54	640,83	651,86	625,33	654,40	671,38	645,05 + 6,42
	in %	26,03	25,76	26,12	25,09	26,21	26,95	25,88 + 0,26
Fett	in g	66,23	71,75	70,27	64,47	67,53	64,81	67,51 + 1,02
	in kcal	615,94	667,28	653,51	599,57	628,03	602,73	627,84 + 9,49
	in %	24,72	26,82	26,18	24,06	25,15	24,19	25,18 + 0,38
Kohlenhydr.	in g	299,20	287,70	290,35	309,03	296,18	296,85	297,52 + 2,76
	in kcal	1226,72	1179,57	1190,44	1267,02	1214,34	1217,09	1219,83 + 11,30
	in %	49,24	47,42	47,70	50,85	48,64	48,86	48,94 + 0,45
Summe der Kalorien	2491,20	2487,68	2495,92	2491,92	2496,77	2494,49	2491,20	2492,72 + 1,19
Summe der kcal als % v. 2502,5	99,55	99,41	99,73	99,58	99,77	99,68	99,55	99,61 + 0,05
Summe der obigen %	99,99	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	

Tabelle 10: Prozentuale Zusammensetzung der Diätstufe III, Basisdiät
 Umrechnungsfaktoren: E $\hat{=}$ 4,1 / F $\hat{=}$ 9,3 / KH $\hat{=}$ 4,1
 Nähere Angaben siehe Text

Diätstufe II ('HIPP-Gerichte' und Vollkornbrot) entsprechen den Angaben aus Tabelle 7 in Kapitel B II 5. Die durchschnittlich pro Tag mit der Formeldiät an die Versuchsteilnehmer verabreichten Mengen an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten berechneten sich folgendermaßen: Aus der Tabelle 8 konnten wir übernehmen, wieviel Kalorien täglich im Mittel mit der Formeldiät gedeckt werden müssen, nämlich

am Montag	1698,5 kcal,
am Dienstag	1663,5 kcal,
am Mittwoch	1578,5 kcal,
am Donnerstag	1553,5 kcal,
am Freitag	1673,5 kcal,
am Samstag	1483,5 kcal und
am Sonntag	1658,5 kcal.

In dem Ansatz der Formeldiät nach unserem Rezept befinden sich in 465 Gramm Formeldiät 1691,5 kcal (siehe Übersicht VIII). Dividieren wir nun die oben für jeden Wochentag aufgeführten Tagesmittelwerte der Kalorien durch die 1691,5 Kalorien, welche die 465 g Formeldiät enthalten, so erhalten wir einen Faktor f. Dieser zeigt an, um wieviel der mittlere Kalorienbedarf eines jeden Wochentages über oder unter dem Kaloriengehalt des Formeldiätansatzes liegt. Mit diesem Faktor f können wir die Einwaagen an Gramm Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten der 465 g Formeldiät des Rezeptes multiplizieren, um die auf den jeweiligen Wochentag entfallenden Mengen an Grundnahrungsstoffen zu erhalten. Dieser Rechenvorgang sei am Beispiel des Montags nochmal erläutert:

Mittlerer Kalorienbedarf am Montag	=	1698,5 kcal
Kaloriengehalt von 465 g Formeld.	=	1691,5 kcal
Daraus ergibt sich der Umrechnungsfaktor f zu		

$$f = \frac{1698,5}{1691,5} = 1,00414$$

Im Ansatz der Formeldiät von 465 g entsprechend 1691,5 kcal waren enthalten (aus Übersicht VIII)

Eiweiß	85,84 g,
Fett	47,31 g und
Kohlenhydrate	217,80 g.

Dementsprechend enthalten unsere als Beispiel herangezogenen 1698,5 kcal am Montag

Eiweiß	$85,84 \times 1,00414 = 86,20 \text{ g,}$
Fett	$47,31 \times 1,00414 = 47,51 \text{ g und}$
Kohlenhydrate	$217,80 \times 1,00414 = 218,70 \text{ g.}$

Diese errechneten Werte für den Montag sowie die entsprechenden Angaben für die anderen Wochentage sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Auch der Umrechnungsfaktor f und der mittlere Kalorienbedarf an Formeldiät für jeden Tag sind hier aufgeführt.

Durch die Formeldiät wurden im Wochenmittel an Grundnahrungsstoffen verabreicht:

Eiweiß:	$81,99 \pm 1,51 \text{ g}$	$(\pm 20,9 \%)$
Fett:	$45,19 \pm 0,83 \text{ g}$	$(\pm 26,1 \%)$
Kohlenhydrate:	$208,03 \pm 3,82 \text{ g}$	$(\pm 53,0 \%)$

Diese Mengenangaben entsprechen natürlich dem mittleren Formeldiätbedarf pro Tag und pro Versuchsperson von 1615,4 kcal (vergl. Kap. : B II 6). Die prozentuale Zusammensetzung der Formeldiät ändert sich bei den obigen Werten gegenüber der Zusammensetzung in dem von uns verwendeten Rezept natürlich nicht (vergl. Übersicht VIII).

Durch Addition der Mengen an Eiweiß, Fett, und Kohlenhydraten der Diätstufe II ('HIPPI-Gericht' und Vollkornbrot) zu denen der Formeldiät erhalten wir die durchschnittlich an jeden Versuchs-

teilnehmer an jedem Versuchstag mit unserer Basisdiät (Diätstufe III) abgegebenen Mengen an Grundnahrungsstoffen. Diese Werte schwankten für Eiweiß zwischen 151,96 g und 163,75 g (samstags und sonntags), für Fett zwischen 64,47 g und 71,75 g (donnerstags und dienstags) und zwischen 287,70 g und 309,03 g für die Kohlenhydrate (dienstags und donnerstags). Die Mittelwerte für die Grundnahrungsstoffe unserer Basisdiät lagen bei

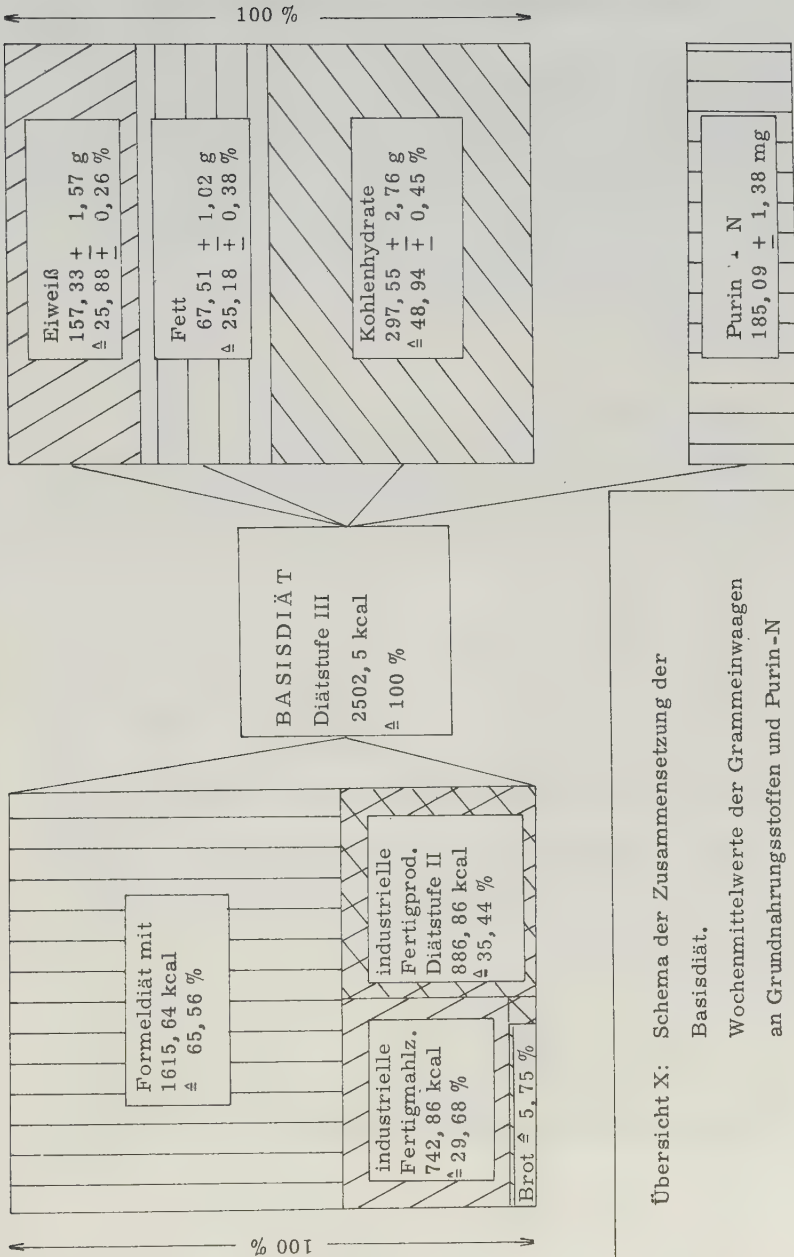
Eiweiß	157,33 $\pm$ 1,57 g,
Fett	67,51 $\pm$ 1,02 g und
Kohlenhydrate	297,52 $\pm$ 2,76 g.

Die Umrechnung der ermittelten Grammeinwaagen in Prozentanteile erfolgte nach dem in Kap.: B II 3.2. beschriebenen Weg. Die Umrechnungsfaktoren waren für Eiweiß 4,1, für Fett 9,3 und für die Kohlenhydrate 4,1. Das Ergebnis dieser Umrechnung sowie die einzelnen Zwischenwerte sind in Tabelle 10 wiedergegeben. Wir erhielten dabei folgende Zusammensetzung unserer Basisdiät im Wochenmittel:

Eiweiß:	25,88 $\pm$ 0,26 %
Fett:	25,18 $\pm$ 0,38 %
Kohlenhydrate:	48,94 $\pm$ 0,45 %

Unsere eigenen Kalorienberechnungen, die die Grundlage der oben aufgeführten Ergebnisse bilden, lagen dabei durchschnittlich um 9,78 kcal unter den Werten der Hersteller. Bei einem mittleren Gesamtkaloriengehalt der Basisdiät von 2502,5 kcal (entsprechend dem Arbeitsumsatz) entspricht dieser Wert 0,39 %.

Ein schematischer Überblick der Zusammensetzung unserer Basisdiät (Diätstufe III) ist noch einmal in Übersicht X wiedergegeben.



Übersicht X: Schema der Zusammensetzung der

Basisdiät.

Wochenmittelwerte der Grammteinwaagen
an Grundnahrungsstoffen und Purin-N

Mittelwerte der prozentualen Zusammen-
setzung

11. ERLAUBTE ZUSÄTZE ZUR BASISDIÄT

Die Festlegung, was unsere Versuchspersonen neben der strengen Diät noch essen oder trinken konnten, erfolgte nach zwei Überlegungen: einerseits durfte unsere ausgeglichene Kalorienbilanz nicht durch weitere Zufuhr von Nahrungsmitteln gestört werden, andererseits sollte der Harnsäurestoffwechsel nicht beeinflusst werden. Folgende Zusätze kamen daher in Frage:

11.1. Flüssigkeiten

An Getränken waren nur kalorienfreie Flüssigkeiten erlaubt; klare, geschmacklose Mineralwasser, Tee oder Kaffee ohne Zucker. Gesüßt wurde während der Ernährungsstudie mit ASSUGRIN^R. Strengstens verboten waren vor allem alkoholische Getränke (vergl. Übersicht III).

11.2. Gewürze

Zum Nachwürzen der Fertiggerichte erhielten unsere Versuchspersonen von uns ein Gemisch aus 5 Teilen NaCl und 3 Teilen KCl. Außerdem waren alle gebräuchlichen Gewürze, wie zum Beispiel gemahlener Pfeffer, in kleinen Mengen erlaubt.

Zur Geschmacksvariation der Formeldiät erhielten die Versuchsteilnehmer bei Bedarf Zitronensäure, welche der Formeldiät beigemischt werden konnte. Denselben Zweck erfüllten geringe Mengen Zimt oder Pulverkaffee.

11.3. Medikamente

Grundsätzlich waren alle Medikamente wegen eines eventuellen Einflusses auf den Harnsäurestoffwechsel ohne vorherige Rück-

frage verboten. Da keiner der Versuchsteilnehmer erkrankte, trat dieser Fall nicht ein.

Zur Deckung des Vitaminhaushaltes und des Mineralsalzbedarfes standen uns die Multivitaminpräparate EUNOVA^R und SUPRADYN^R zur Verfügung. Zur Stuhlregulation wurde bei Bedarf OBSTINOL^R - mild abgegeben.

12. RNA-ZULAGE UND PURINSTICKSTOFF- GEHALT DER GESAMTDIÄT (DIÄTSTUFE IV)

12.1. RNA-Zulage

Wie in Kap. B II 10 ermittelt, beträgt die durch die Basisdiät aufgenommene Purin-N-Menge durchschnittlich $185,09 \pm 1,38$ g. Unter solchen Belastungen stellen sich aber kaum Harnsäurespiegel im Serum ein, auf die Allopurinol eine große, senkende Wirkung zeigen kann (vergl. Kap. B III 1.2.). Um daher den Harnsäurespiegel in den Bereich der Hyperurikämie anzuheben, gaben wir zusätzlich zur Basisdiät noch 3 g RNA täglich. Wir verwendeten hochgereinigte Ribonukleinsäure der Firma BIOCHEMICA BÖHRINGER. Diese enthält nach einer Analyse der Hersteller die Purinnukleotide Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) sowie die Pyrimidinderivate Cytidinmonophosphat (CMP) und Uridinmonophosphat (UMP) im Verhältnis 1 : 1 : 0,8 : 1. Über das Molekulargewicht der einzelnen Nukleotide kann errechnet werden, daß in einem Gramm RNA 114,4 mg Purin-N enthalten sind. Da wir täglich drei Gramm RNA gaben, entsprach dies 343,6 mg Purinstickstoff pro Tag und pro Versuchsperson. Diese Menge Purinträger wurde von uns auf einer Mikrowaage in Oblatenkapseln eingewogen. Ein Gramm wurde genau auf vier Kapseln verteilt. Jede Kapsel enthielt also 0,25 g RNA. Jeder Versuchsteilnehmer bekam

12 Kapseln am Tag, die er zu festgelegten Zeiten einzunehmen hatte (vergl. Übersicht III). Die Tagesration wurde in braunen Gläsern abgeteilt und montags, mittwochs und freitags an die Versuchspersonen abgegeben. Die Gläser waren mit dem Datum des Verzehrs der Oblaten versehen.

12.2. Purinstickstoffgehalt der Gesamtdiät (Diätstufe IV)

Wie oben festgestellt, werden mit der Basisdiät durchschnittlich $185,09 \pm 1,38$ g Purin-N zugeführt. Durch unsere 3 Gramm RNA kamen noch einmal 343,6 mg Purin-N pro Tag dazu, so daß im Mittel pro Tag und pro Versuchsperson $528,69 \pm 1,38$ mg Purinstickstoff aufgenommen wurden. Die Purin-N-Mengen pro Tag sowie der Wochendurchschnitt sind für die Diätstufen II und III sowie für die Gesamtdiät in Tabelle 11 aufgeführt.

Dort ist ersichtlich, daß die Abweichungen vom Mittelwert des Wochendurchschnittes von der ersten Diätstufe bis zur Gesamtdiät (Diätstufe IV) mit $\pm 1,38$ mg konstant bleiben. Aufgrund der steigenden Mittelwerte nimmt der mittlere Fehler aber prozentual von fast 0,9 % in der Diätstufe II über 0,75 % in der Diätstufe III auf 0,26 % in der Gesamtdiät ab.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mittelwert $\bar{x}$ + mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$	$s_{\bar{x}}$ als % des zugehörigen $\bar{x}$
Diätstufe II	156,0	155,7	153,6	156,8	160,0	163,8	153,7	157,09 ± 1,38	0,88
Formeldiät	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0 ± 0,00	
Diätstufe III	184,0	183,7	181,6	184,8	188,0	191,8	181,7	185,09 ± 1,38	0,75
3 g RNA-Zulage	343,6	343,6	343,6	343,6	343,6	343,6	343,6	343,60 ± 0,00	
Gesamtdiät. Diätstufe IV	527,6	527,3	525,2	528,4	531,6	535,4	525,3	528,69 ± 1,38	0,26

Tabelle 11: Purinstickstoffgehalt der Diätstufen II und III, der Formeldiät, der RNA-Zulage und der Gesamtdiät (Diätstufe IV)

III. ALLOPURINOL-GABE IN UNSERER ERNÄHRUNGSSTUDIE

1. VORBEMERKUNGEN

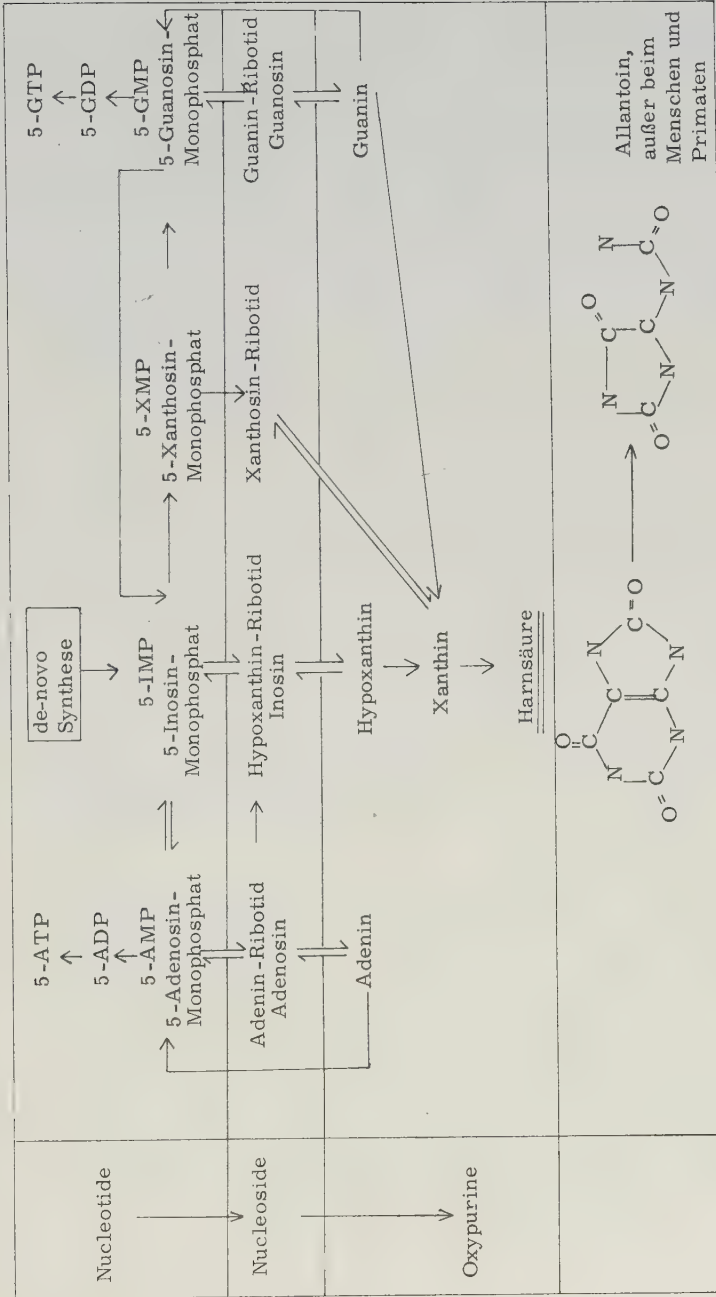
1.1. Harnsäurestoffwechsel

Harnsäure, bzw. die Salze der Harnsäure (Urate) entstehen im menschlichen Stoffwechsel als Endprodukte des Abbaus der in den körpereigenen Ribonukleinsäuren vorkommenden Purinnukleotide sowie der exogenen Purine. Dabei werden die verschiedenen Purinderivate über Zwischenstufen zu Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure abgebaut. Einen schematischen Überblick über den Purinstoffwechsel gibt Übersicht XI wieder.

Die Umwandlung des Hypoxanthins zu Xanthin und die des Xanthins zu Harnsäure wird durch das Enzym Xanthinoxidase gesteuert. Bei den meisten Tieren und Amphibien wird Harnsäure noch weiter zu Allantoin umgewandelt. Der Mensch besitzt diese Möglichkeit nicht, weil er im Laufe der Entwicklung das entsprechende Enzym verloren hat.

Die Höhe des täglichen Harnsäurespiegels bzw. die täglichen Harnsäureausscheidungen werden von zwei Größen beeinflusst, der exogenen Uratquote und der endogenen Uratquote.

Unter der exogenen Uratquote versteht man diejenige Menge Harnsäure, die aus den mit der täglichen Nahrung aufgenommenen Harnsäurevorläufern im menschlichen Organismus entsteht und ausgeschieden werden muß. Sie stammt aus den mit dem Essen aufgenommenen Nahrungspurinen. Die exogene Uratquote ist somit stark abhängig von der Zusammensetzung unserer täglichen Kost (purinarmer



Übersicht XI: Schematische Darstellung des Purinstoffwechsels
 Es bedeuten: ATP = Adenosintriphosphat / ADP = Adenosindiphosphat
 GTP = Guanosintriphosphat / GDP = Guanosindiphosphat
 Die 5-AMP, 5-IMP und 5-GMP wurden früher auch Adenyl-, Inosin- und Guanylsäure genannt.

Nahrung als Extremfall reines Eiweiß oder Fett / purinreiche Nahrung ist Fleisch, vor allem Innereien). Wie hoch Harnsäurespiegel und -ausscheidung unter exogenen Purinen ansteigen, hängt von der aufgenommenen Purinart selber ab. So zeigen z.B. Mononukleotide (Adenosinmonophosphat, Guanosinmonophosphat) und Polynukleotide wie DNA und RNA ein unterschiedliches Verhalten. (GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970 b, 1971, 1972). Die endogene Uratquote beträgt (vergl. GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1974) etwa 300 bis 350 mg Purinstickstoff pro Tag, während unter frei gewählter Kost Werte von ungefähr 600 ± 60 mg Purin-N für die Harnsäureausscheidung beobachtet werden. Somit beträgt der exogene Uratanteil etwa 300 bis 400 mg pro Tag. Aufgrund dieser starken Schwankungen ist es einleuchtend, daß 'Normalwerte' der Plasmaharnsäure oder der Harnsäureausscheidung nicht exakt angegeben werden können. Man sollte für die Normalwerte zusätzlich den s-Bereich angeben. Heute gelten nach Untersuchungen von ZÖLLNER und GRIEBSCH (1973) für Männer Normalwerte bei freigewählter Kost von $6,00 \pm 1,22$ mg/100 ml im Plasma, für Frauen werden $4,35 \pm 1,06$ mg/100 ml angegeben.

Die endogene Uratquote ist nach BURIAN u. SCHUR (1900 u. 1903) festgelegt als die Harnsäureausscheidung unter purinfreier Kost. BIEN et al (1953) erweiterten diese Definition um die Forderung nach konstanter Eiweißzufuhr.

Die im Organismus anfallende Harnsäure bei purinfreier Kost entsteht aus dem Abbau der körpereigenen Purine; die Synthese derselben ist ihrerseits von der Eiweißzufuhr abhängig (BIEN et al 1953). Somit entsteht Harnsäure auch bei katabolen Vorgängen. Diese wurden daher in unserer Ernährungsstudie durch laufende Gewichtskontrollen ausgeschlossen (vergl. Kap. B I 2.6).

Die endogene Purinsynthese stellt eine komplexe Reaktionsfolge

Arbeitsgruppe	Diätform	Zahl der Versuchspersonen	H _{Hsr} in mg/die
NUGENT and TYLER (1959)	'low-purine food'	5	487
SEEGMILLER et al (1961)	Standarddiät	7	433
SEEGMILLER et al (1962)	Standarddiät	6	469
GRÖBNER (1970)	Standarddiät	5	362
JAKOB (1972)	Standarddiät	7	593
Mittelwert			464
WASLIEN et al (1968)	Formeldiät	5	373
WASLIEN et al (1970)	Formeldiät	5	394
GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970a)	Formeldiät	8	332
GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 b)	Formeldiät	5	467
GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971)	Formeldiät	8	354
GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1974)	Formeldiät	8	336
Mittelwert			376

Übersicht XII: Zusammenstellung einiger Angaben über die Harnsäureausscheidung (H_{Hsr}) bei purinfreien oder purinarmen Diäten (endogene Uratquote).

dar, bei der an ein Ribosephosphormolekül kleine Bausteine wie Glycin, Formiat oder NH_2 -Gruppen angelagert werden, bis schließlich über weitere Syntheseschritte der Purinring entsteht. Endprodukt dieser Reaktionsfolgen ist immer die Inosinsäure (5-IMP). Sie wird zu 5-Adenosin-Monophosphat und 5-Guanosin-Monophosphat umgewandelt oder zu Harnsäure abgebaut (vergl. Übersicht XI).

Angaben der Literatur über die endogene Uratquote unter purinfreier oder purinarmer Diät sind in Übersicht XII wiedergegeben. Die Werte schwanken zwischen 332 mg Purin-N pro Tag (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972) bei purinfreier Formeldiät und 593 mg Purinstickstoff pro Tag (JAKOB 1972) bei purinarmer Standarddiät.

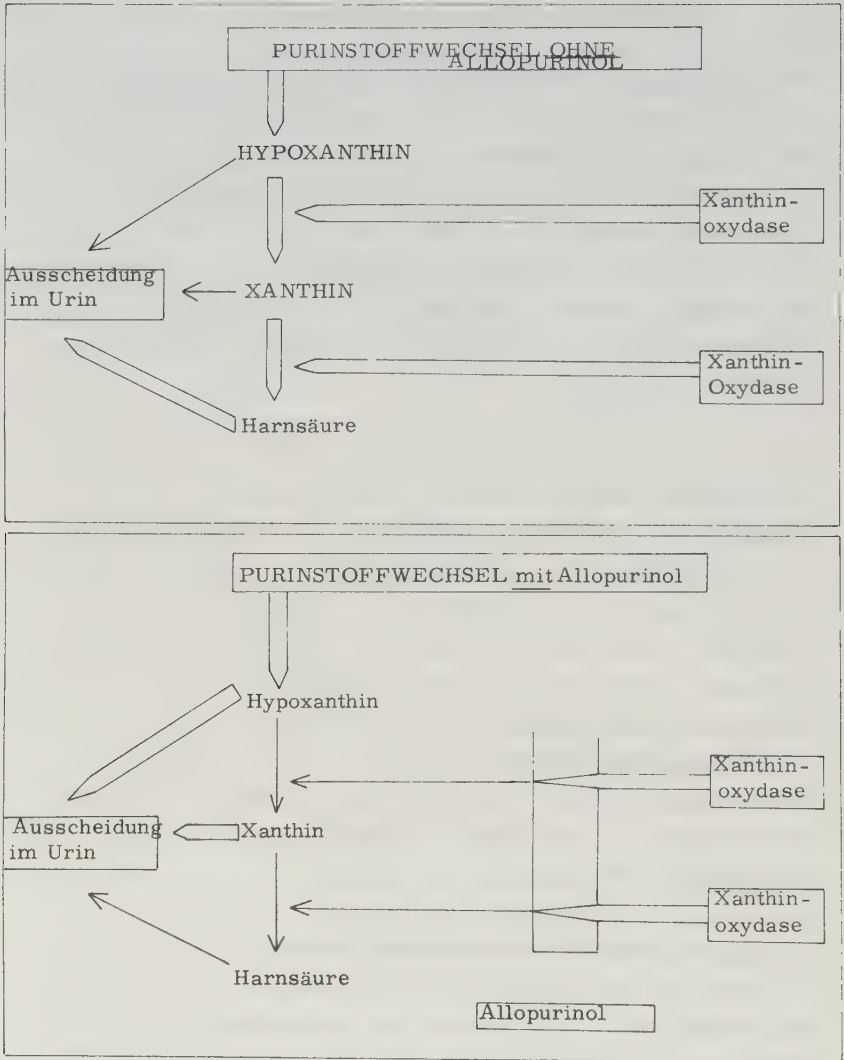
Beide Anteile der täglich anfallenden Harnsäure müssen wieder ausgeschieden werden. Dies geschieht bei gesunden Personen auf zwei Wegen: Der Hauptanteil an Harnsäure wird durch die Nieren eliminiert. Dabei wird Harnsäure glomerulär frei filtriert, tubulär aktiv sezerniert und resorbiert. Der Anteil der resorbierten Menge überwiegt über die sezernierte. Ein kleinerer Teil der Harnsäure wird in den Darm abgegeben und dort bakteriell abgebaut (enterale Uricolyse). Die Angaben über den Anteil dieses Ausscheidungsweiges an der gesamten Harnsäureausscheidung pro Tag schwanken zwischen 33 % (SORENSEN 1959) und 5 bis 15 % (ZÖLLNER 1960 b). Soweit dieser Anteil aufgrund des mittels radioaktiver Markierung bestimmten Harnsäurepools errechnet wurde (Isotopenmethode), wird er meist zu hoch ermittelt. Aufgrund von Ernährungsversuchen mit definierter Kost und dosierter Purinzufuhr dürfte ein Wert von 5 bis 15 % realistisch sein (JAKOB 1972).

1.2. Pharmakologie des Allopurinol

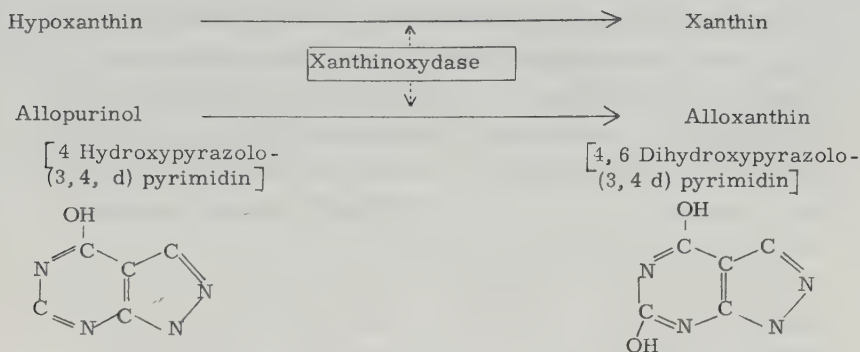
Bei Hyperurikämie liegt ein erhöhter Harnsäureplasmaspiegel vor (im klinischen Gebrauch wird die Grenze der Normurikämie mit 6,5 mg/100 ml angegeben, vergl. Kap. B II 2.1.), der in den meisten Fällen (90 %) auf einer Ausscheidungsschwäche der Nieren für Harnsäure beruht. Daher findet man bei Hyperurikämikern stets niedrigere Harnsäureausscheidungen als bei Personen mit normalen Harnsäureplasmaspiegeln, trotz erhöhter Harnsäurekonzentrationen der Hyperurikämiker im Plasma (GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970 b).

Da Harnsäure aus Hypoxanthin und Xanthin entsteht, läßt sich durch Hemmung der Xanthinoxidase ein erhöhter Spiegel der Harnsäure im Blut senken. Xanthinoxidase katalysiert die Umsetzung von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure. Da die Vorstufen der Harnsäure sehr gut wasserlöslich sind, kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Xanthin und Hypoxanthin und zur Verringerung der Harnsäureausscheidung. Die Mehrausscheidung der Oxy-purine Xanthin und Hypoxanthin führt somit zu einer Verringerung der Plasmaharnsäurewerte. Das Mittel der Wahl zu einer Enzymblockade der Xanthinoxidase ist Allopurinol. Eine Darstellung der Reaktionswege von Hypoxanthin zu Harnsäure mit und ohne Allopurinol gibt Übersicht XIII.

Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase kompetitiv, da dieser nicht nur Hypoxanthin sondern auch das Hypoxanthinisomer Allopurinol als Substrat zur Verfügung stehen. Die Xanthinoxidase führt nicht nur Hypoxanthin in Xanthin über, sondern Allopurinol wird gleichzeitig in eine Dihydroform gebracht:



Übersicht XIII: Darstellung des Purinstoffwechsels und der Oxypurinausscheidung mit und ohne Allopurinol. Durch Hemmung der Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure werden diese beiden Vorstufen vermehrt renal ausgeschieden. Daraus resultiert ein Abfall der Plasmaharnsäure.



Das entstandene Alloxanthin ist neben Xanthin wieder Substrat der Xanthinoxidase und hemmt damit die Umwandlung von Xanthin zu Harnsäure. Die bei Allopurinolgabe auftretende Gefahr der Kumulation (ZÖLLNER u. SCHATTENKIRCHNER 1967) wird auf Alloxanthin zurückgeführt, da es einerseits stärker wirksam sein soll (ELION et al 1966a+b) als Allopurinol und andererseits nicht so schnell ausgeschieden werden kann (SCHILLING 1967).

Aufgrund dieser Wirkungsweise des Allopurinol bzw. des Alloxanthin durch Substratverdrängung am Enzym ist es einleuchtend, daß eine Allopurinolwirkung zwar dosisabhängig ist, diese aber nicht einer direkten Proportionalität unterliegt. Dies würde besagen, daß die doppelte Dosis auch einen doppelten (in diesem Falle Harnsäure senkenden) Effekt zeigen müßte. Außerdem wird klar, daß sich die ausgeprägteste Allopurinolwirkung dann zeigt, wenn Allopurinol auf hohe Plasmaharnsäurewerte Einfluß nimmt. Durch Erhöhung der exogenen Uratquote mittels RNA in unserer Ernährungsstudie wurden diese Voraussetzungen für Allopurinol geschaffen (ZÖLLNER u. SCHATTENKIRCHNER 1967).

Die Folge einer Allopurinolverabreichung besteht also darin, daß weniger Harnsäure entsteht und ausgeschieden werden muß. Die hierfür mehr anfallenden Oxypurine Xanthin und Hypoxanthin werden - wie

oben angeführt - leichter als Harnsäure durch die Nieren eliminiert, da sie besser wasserlöslich sind. In den meisten der genau untersuchten Fällen erweist sich die Menge Harnsäure, um die unter Allopurinol die Harnsäureausscheidung vermindert wird, als kleiner als die Mehrausscheidung von Xanthin und Hypoxanthin (SCHILLING 1967, ZÖLLNER u. SCHATTENKIRCHNER 1967). Es wird daher zusätzlich diskutiert, daß die Harnsäureproduktion durch Allopurinol noch auf einer anderen Stufe geblockt wird. Man nimmt an, daß Allopurinol vielleicht noch in den Rückkoppelungsmechanismus der endogenen Purinsynthese eingreift, und daß Allopurinol die erste Stufe der Purinsynthese hemmt (Umwandlung des Purinribosepyrophosphat-Moleküls zur Purinringsynthese) (ELION 1966 a u. b, RUNDLE et al 1963, YÜ u. GUTMAN 1964). Allerdings sind diese Hypothesen nicht unwidersprochen geblieben (KLINENBERG et al 1965).

2. UNSERE GALENISCHEN ALLOPURINOL-ZUBEREITUNGEN

Die von uns erstellte modifizierte Formeldiät wollten wir unter zwei verschiedenen galenischen Allopurinolzubereitungen studieren.

In der Therapie der Gicht wird meistens 3mal 100 mg Allopurinol verwendet, auf drei Tagesdosen verteilt. Es war bis jetzt nicht geklärt, ob eine einmalige Gabe von 3 Tabletten à 100 mg oder eine neue galenische Zubereitung von 300 mg in einer eigens angefertigten (rosa farbenen, daher in der weiteren Beschreibung auch als 'Rosé-Tablette' bezeichnet) Tablettierung eine unterschiedliche Wirkung entfalteten. Wir versuchten dies mit unserer Ernährungsstudie zu erfassen.

Beide Gruppen erhielten daher, wie eingangs schon erwähnt, während der zweiten und vierten Versuchsperiode gleiche Mengen Allopurinol (zusätzlich zu ihrer Basisdiät und der RNA-Zulage); die Tabletten

unterschieden sich nur in ihren galenischen Zubereitungen, nicht aber in der Menge des wirksamen Pharmakons (jeweils 300 mg). Wir gaben als Tablettenform (A) 1 x 3 Tabletten à 100 mg Allopurinol, wie sie im Handel gebräuchlich sind. In der Tablettenform (B) waren die 300 mg wirksamer Substanz in einer neuen Tablettenform (Rosé-Tablette) enthalten.

Gruppe I erhielt in der zweiten Versuchsperiode die Zubereitungsform (A), Gruppe II die Form (B) (Rosé-Tabletten). Während der vierten Versuchsperiode wurden die Tabletten unter den Gruppen vertauscht; Gruppe I Tablettenform (B) (Rosé), Gruppe II Form (A)

Im physikalischen Vergleich der beiden Zubereitungsformen ergaben sich folgende Werte: Während der Durchmesser der neuen Tablettenform (B) (Rosé-Tablette) gegenüber der Tablette der Zubereitung (A) um 18 % (von 0,96 cm auf 1,13 cm) zunahm, stieg die mittlere Höhe der Dragees im selben Vergleich um 25 % (von 0,335 cm auf 0,420 cm). Die Zubereitungen zeigten also keine gravierenden Unterschiede ihrer Abmessungen.

Das aus obigen Werten errechnete ungefähre Volumen der beiden Zubereitungsarten betrug bei Tablette (A) $0,250 \text{ cm}^3$ und bei der Tablette (B) $0,429 \text{ cm}^3$. Die dreifache Menge wirksamer Substanz ist somit in der Rosé-Tablette in weniger als dem doppelten Volumen einer alten Tablettenform enthalten.

Die Gewichte der Tabletten betrugen:

Tablette (A) 0,253 g

Tablette (B) 0,525 g

Für die Gewichte gilt überschlagsmäßig dieselbe Relation wie für die Volumina.

IV. ERGEBNISSE

1. HARNSÄUREWERTE IM PLASMA

1.1. Harnsäurespiegel unter frei gewählter Kost

1.1.1. Werte vor Versuchsbeginn

Aus den vor dem eigentlichen Versuchsbeginn am 18.V. entnommenen Blutproben zur Gruppeneinteilung der Versuchsteilnehmer ermittelten wir die in Übersicht XIV aufgeführten Werte der Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}). Die Versuchspersonen hatten zu dieser Zeit keine Diätvorschriften einzuhalten; wir hatten sie nur gebeten, am Tage vor der Blutabnahme größeren Alkoholgenuß zu vermeiden.

Versuchsperson	1	2	3	4	5	6	7
P_{Hsr} in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	---	4,90	6,05	6,05	3,65	8,40	7,55
Versuchsperson	8	9	10	11	12	13	14
P_{Hsr} in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	7,60	6,65	2,90	4,50	2,40	---	4,10

Übersicht XIV: Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) der Versuchspersonen vom 18.V. unter frei gewählter Kost. Die Werte der Versuchsteilnehmer 1 und 13 konnten nicht ermittelt werden. Gruppeneinteilung und Gruppenmittelwerte sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Von den gemessenen 12 Werten lagen 4 Angaben über dem als Grenzwert der Normurikämie angesehenen Serumspiegel von 6,50 mg% (vergl. Kap.: B V 1.1.1.). Dies entspricht einem Hyperurikämikeranteil von 33,3 %.

1.1.2. Werte des ersten Versuchstages

Die am ersten Versuchstag gefundenen Plasmaharnsäurekonzentrationen haben sich noch unter frei gewählter Kost entwickelt. Es galt wie oben nur die Einschränkung des Alkoholgenusses, da Alkohol allgemein durch die von ihm hervorgerufene azidotische Stoffwechsellaage der Niere und der damit verbundenen Verringerung der Harnsäureausscheidung einen Plasmaharnsäure steigernden Effekt zeigt (LIEBER et al 1962). Die Meßergebnisse des ersten Versuchstages sind in Übersicht XV aufgeführt.

Versuchspersonen	1	2	3	4	5	6	7
P_{Hsr} in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	5,70	5,40	7,25	7,50	4,20	8,50	7,30
Versuchspersonen	8	9	10	11	12	13	14
P_{Hsr} in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	8,95	7,05	2,70	4,60	3,15	4,95	4,20

Übersicht XV: Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) der Versuchspersonen vom 25.V. unter frei gewählter Kost
Gruppeneinteilung und Gruppenmittelwerte
sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Unter den 14 gemessenen Werten befinden sich 6 im Bereich der Hyperurikämie. Dies entspricht einem Anteil von 42,9 %.

Die Ergebnisse der beiden obigen Meßtage, die daraus errechneten Mittelwerte für beide Gruppen sowie die Gruppenzugehörigkeit für jeden Versuchsteilnehmer sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. Ausschlaggebend für die Gruppeneinteilung war neben den Plasmaharnsäurespiegeln der Versuchspersonen auch unser Bestreben, die männlichen und weiblichen Versuchsteilnehmer möglichst gleichmäßig auf beide Gruppen zu verteilen.

GRUPPE I				GRUPPE II			
Num- mer	Ini- tial.	Ge- schl.	P _{Hsr} in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	Num- mer	Ini- tial.	Ge- schl.	P _{Hsr} in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$
6	K.M.	♂	(8,40 / 8,50) ⁺ 8,45 ⁺⁺	8	R.W.	♂	(7,60 / 8,95) ⁺ 8,28 ⁺⁺
9	K.A.	♂	(6,65 / 7,05) 6,85	7	B.H.	♂	(7,55 / 7,30) 7,43
4	T.H.	♂	(6,05 / 7,50) 6,78	3	R.N.	♂	(6,05 / 7,25) 6,65
1	S.W.	♂	(--- / 5,70) 5,70	2	U.R.	♂	(4,90 / 5,40) 5,15
13	T.M.	♀	(--- / 4,95) 4,95	11	R.W.	♀	(4,50 / 4,60) 4,55
12	K.R.	♀	(2,40 / 3,15) 2,78	10	A.E.	♂	(2,90 / 2,70) 2,80
5	K.G.	♀	(3,65 / 4,20) 3,93	14	P.A.	♀	(4,10 / 4,20) 4,15
Summe		4 ♂ 3 ♀	39,44	Summe		5 ♂ 2 ♀	39,01
Mittelwert			5,63	Mittelwert			5,57

Tabelle 12: Einteilung der Versuchsteilnehmer in zwei Gruppen aufgrund der Plasmaharnsäurewerte vom 18.V. und 25.V. . Nicht ausgedruckte Werte konnten aus technischen Gründen nicht ermittelt werden.

6 von 14 Versuchspersonen zeigen Werte im Bereich der Hyperurikämie

⁺ Die eingeklammerten Werte sind vom 18.V. und 25.V.

⁺⁺ Mittelwert der Messungen vom 18.V. und 25.V.

1.2. Harnsäurespiegel unter modifizierter Formeldiät

1.2.1. Vorbemerkungen

Die bei der Ernährung mit der von uns zusammengestellten, modifizierten Formeldiät gemessenen Harnsäureplasmaspiegel jeder einzelnen Versuchsperson sowie die Gruppenmittelwerte sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Die Angaben der Versuchsteilnehmer 4 und 13 am siebten Versuchstag und der Wert der Versuchsperson 5 am einundzwanzigsten Versuchstag sind durch Mittelung des vorhergehenden und nachfolgenden Meßwertes entstanden. Die drei Versuchsteilnehmer hatten vergessen, ihre RNA-Oblaten zu dem vorgeschriebenen Zeitpunkt einzunehmen.

Abbildung C stellt die zu Tabelle 13 gehörige graphische Darstellung der Ergebnisse dar.

Es sei darauf hingewiesen, daß Meßwerte, welche am Tag des Beginns eines neuen Versuchsabschnittes ermittelt wurden, dem vorherigen Versuchsabschnitt zugehörig sind.

Tabelle 13: Harnsäureplasmaspiegel (P_{Hsr}) während unseres Versuches.

Angegeben sind die Einzelwerte jeder Versuchsperson und die Gruppenmittelwerte.

Die Gruppe I erhielt in der zweiten Versuchsperiode die Tablettenform (A) (1 x 3 Tabl.), in der vierten Versuchsperiode (vom 26. bis 33. Versuchstag) die Tablettenzubereitung (B) (1 x 1 Tabl.), Gruppe II umgekehrt.

+ Wert wurde gemittelt (siehe Text)

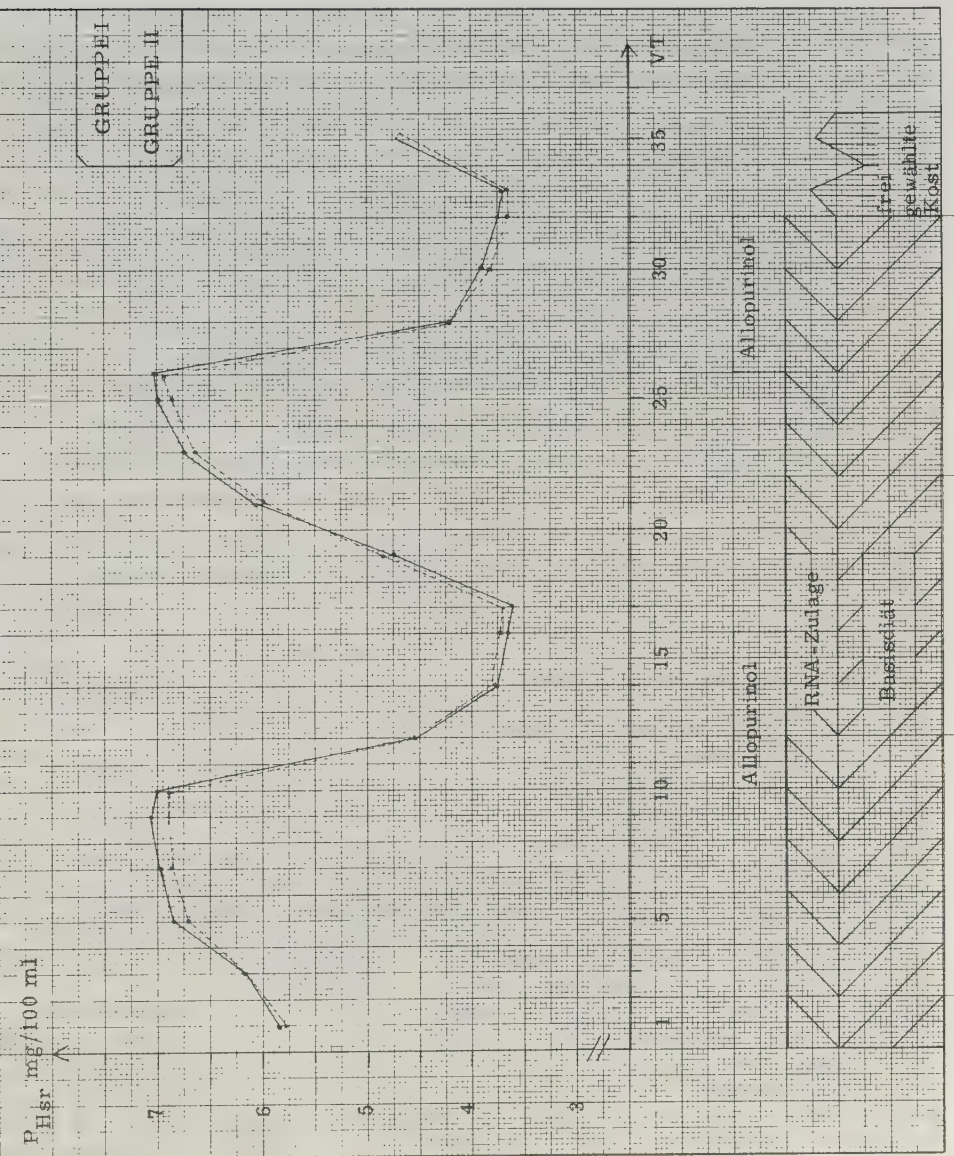
Nicht ausgedruckte Werte konnten aus technischen Gründen nicht ermittelt werden.

Diät	Zulagen	Basisdiät																				RNA-Zulage																			
		Allopurinol																				Allopurinol																			
		VT / Datum	1	3	5	7	9	10	12	14	16	17	19	21	23	25	26	28	30	32	33																				
Nr.	Gr.	25.5.27.5.	29.5.	31.5.	2.6.	3.6.	5.6.	7.6.	9.6.	10.6.	12.6.	14.6.	16.6.	18.6.	19.6.	21.6.	23.6.	25.6.	26.6.																						
1	I	5,70	--	6,40	6,55	6,75	6,70	4,65	4,30	4,10	4,05	4,60	5,50	6,35	6,45	6,65	3,95	4,15	4,15	4,15																					
2	II	5,40	--	6,00	5,95	6,10	6,00	4,90	4,35	4,10	4,15	5,20	6,25	6,45	6,35	4,10	4,10	4,00	4,00																						
3	II	7,25	--	6,75	7,70	7,70	7,65	5,65	4,45	4,50	4,55	5,90	6,75	7,30	7,25	7,50	5,50	4,75	4,60	4,50																					
4	I	7,50	7,85	8,20	8,05	7,95	7,90	6,15	5,25	5,20	5,10	5,45	7,50	7,85	8,45	8,10	6,15	5,25	5,20	5,25																					
5	I	4,20	--	4,75	5,55	5,75	5,60	4,35	4,00	3,90	3,80	4,40	5,00	5,25	5,50	5,60	3,25	3,85	3,95	3,95																					
6	I	8,50	7,40	8,45	8,25	8,35	8,35	6,00	4,45	4,25	4,30	6,25	7,45	7,95	8,00	8,20	5,35	5,00	4,40	4,40																					
7	II	7,30	6,90	7,15	7,85	8,00	7,90	5,50	3,85	3,90	3,90	6,00	6,90	7,20	7,75	8,00	4,30	3,90	3,85	3,75																					
8	II	8,95	6,40	9,10	9,15	9,10	9,15	6,20	4,85	4,60	4,65	6,55	7,60	8,30	9,00	9,10	6,15	4,45	4,50	4,50																					
9	I	7,05	7,00	7,15	7,55	7,80	7,70	5,30	4,30	4,05	4,00	6,05	7,05	7,50	7,70	7,70	4,95	4,30	4,20	4,15																					
10	II	2,70	--	3,35	3,65	3,75	3,70	2,80	2,35	2,10	2,05	2,65	3,45	3,80	3,95	3,95	3,10	2,60	2,05	2,05																					
11	II	4,60	--	7,50	6,95	6,95	7,00	3,75	3,10	3,10	3,15	4,15	6,05	6,85	6,95	7,05	3,30	3,15	3,00	3,00																					
12	I	3,15	3,65	5,60	5,40	5,65	5,65	2,45	2,00	2,05	2,00	3,10	4,60	5,40	5,60	5,65	2,30	1,95	2,05	2,10																					
13	I	4,95	4,90	7,55	7,45	7,45	7,40	2,90	2,15	2,10	2,05	3,45	6,45	7,10	7,20	7,30	3,95	3,35	3,15	2,95																					
14	II	4,20	5,05	6,90	6,55	6,80	6,70	3,85	3,70	3,70	3,80	4,45	6,00	6,50	6,70	6,70	3,00	3,85	3,55	3,65																					
Summe aller Werte		81,45	49,15	94,85	96,60	98,00	97,30	64,45	53,10	51,65	51,50	67,15	84,50	93,60	96,95	97,85	59,35	54,65	52,65	52,40																					
Mittelw.		5,82	6,14	6,78	6,90	7,00	6,95	4,60	3,79	3,69	3,68	4,80	6,04	6,69	6,93	6,99	4,24	3,90	3,76	3,74																					
Sa. Gr. I		41,05	30,80	48,10	48,80	49,60	49,60	49,20	31,80	26,45	25,65	25,30	33,30	42,55	47,40	48,90	49,20	29,90	27,85	27,10	26,95																				
Mittelw.		5,86	6,16	6,87	6,97	7,09	7,09	7,03	4,54	3,78	3,66	3,61	4,76	6,08	6,77	6,99	7,03	4,27	3,98	3,87	3,85																				
Sa. Gr. II		40,40	18,35	46,75	47,80	48,40	48,10	32,65	26,65	26,00	26,20	33,85	41,95	46,20	48,05	48,65	29,45	26,80	25,55	25,45																					
Mittelw.		5,77	6,12	6,68	6,83	6,91	6,87	4,66	3,81	3,71	3,74	4,84	5,99	6,60	6,86	6,95	4,21	3,83	3,65	3,64																					

Tabelle 13: Harnsäureplasmaspiegel während der Ernährung gsstudie in mg/100 ml

Weitere Legende siehe vorhergehende Seite

Abbildung C: Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) während unseres Versuches. Dargestellt sind die Gruppenmittelwerte in mg/100 ml. Gruppe I erhielt vom 10. bis 16. Versuchstag die Tablettenform A (1 x 3 Tabl.) und vom 26. zum 32. Versuchstag die Zubereitung B (1 x 1 Tabl.). Gruppe II umgekehrt. Die Werte vom 36. VT dienen der Kontrolle des Anstiegs der P_{Hsr} unter frei gewählter Kost (weiteres siehe Kap.: B V 1.1.2.)



1.2.2. Erster Versuchsabschnitt
(1. bis 9. Versuchstag)

In dem ersten Versuchsabschnitt stellte sich unter unserer Basisdiät und der 3 Gramm RNA-Zulage bei beiden Gruppen am 9. bis 10. Versuchstag, das heißt nach acht bis neun Tagen konstanter Purinzufuhr, ein steady-state der Plasmaharnsäure ein. Der Anstieg der Harnsäurespiegel ist in den ersten vier Tagen des Versuchsabschnittes am größten. Es fällt aber auf, daß die Zunahme vom 3. zum 5. Versuchstag mit + 0,355 mg/100 ml/24 h (Gruppe I) und + 0,280 mg/100 ml/24 h (Gruppe II) größer ist als die Steigerungen vom 1. zum 3. Versuchstag (Gruppe I : + 0,150 mg/100 ml/24 h und Gruppe II: + 0,175 mg/100 ml/24 h).

Während der neun Tage des gesamten ersten Versuchsabschnittes erhöhten sich die Harnsäurewerte im Plasma in der Gruppe I von 5,86 mg/100 ml (1. Versuchstag) auf 7,03 mg/100 ml (10. Versuchstag). Dies entspricht einem Anstieg von + 1,17 mg/100 ml oder 20,0 % des Ausgangswertes. Der Vergleich des 1. Versuchstages mit dem vorletzten (neunten) des untersuchten Versuchsabschnittes ergibt einen Zuwachs von + 1,22 mg/100 ml oder 21,0 % des Ausgangswertes (von 5,86 mg/100 ml auf 7,09 mg/100 ml).

Bei der Gruppe II erhalten wir für denselben Vergleich: die Zunahme der Plasmaharnsäurewerte vom 1. zum 10. Versuchstag beträgt + 1,10 mg/100 ml oder 19,1 %. Vom 1. zum 9. Versuchstag steigt der Wert um + 1,14 mg/100 ml oder 19,8 %.

Am Ende des ersten Versuchsabschnittes haben wir durch unsere 3 Gramm RNA-Zulage zu der Basisdiät Plasmaspiegel der Harnsäure erreicht, die eindeutig in der Größenordnung der Hyperurikämie

liegen (vergl. Kap. B V 1.11). Somit sind durch die Erhöhung der exogenen Uratquote mittels RNA jene Voraussetzungen geschaffen worden, unter denen Allopurinol die Möglichkeit besitzt, ein Optimum an Wirkung zeigen zu können (vergl. Kap. B III 1.2.).

Betrachtet man die Einzelwerte der Versuchspersonen, so fällt auf, daß unter der RNA-Gabe einige Werte am dritten Versuchstag bzw. 5. Versuchstag gegenüber dem ersten Versuchstag abgefallen sind, nämlich:

Versuchsperson 3	von 7,25 mg/100 ml auf 6,75 mg/100 ml,
Versuchsperson 6	von 8,50 mg/100 ml auf 7,40 mg/100 ml,
Versuchsperson 7	von 7,30 mg/100 ml auf 6,90 mg/100 ml,
Versuchsperson 8	von 8,95 mg/100 ml auf 6,40 mg/100 ml,
Versuchsperson 9	von 7,05 mg/100 ml auf 7,00 mg/100 ml und
Versuchsperson 13	von 4,95 mg/100 ml auf 4,90 mg/100 ml.

Bis auf den Wert der Versuchsperson Nummer 6 steigen aber alle Harnsäurespiegel bis zum 10. Versuchstag wieder über den Ausgangswert vom ersten Versuchstag an. In der Diskussion werden wir noch auf dieses Problem und den damit verbundenen Anstieg der Gruppennittelwerte während des ersten Versuchsabschnittes eingehen (vergl. Kap. B V. 1.1.2.).

1.2.3. Zweiter Versuchsabschnitt (10. bis 16. Versuchstag)

Nach Erreichen des steady-states unter der RNA-Zulage zur Basisdiät in dem ersten Versuchsabschnitt wurden in dem zweiten Versuchsabschnitt zusätzlich an beide Gruppen verschiedene Allopurinolzubereitungen gegeben; beide Zubereitungen enthielten dieselbe Gesamtmenge von 300 mg Allopurinol. Gruppe I erhielt die Tablettenform (A), entsprechend 1 x 3 Tabletten; Gruppe II die Zubereitung (B), 1 x 1 Rosé-Tablette.

Am 16. und 17. Versuchstag, also nach 6 bis 7 Tagen ist ein steady-state der Plasmaharnsäurespiegel unter Allopurinol erreicht. Der stärkste Abfall der Plasmaharnsäurewerte ist vom 10. bis zum 12. Versuchstag zu verzeichnen, die Senkung der Plasmaharnsäurespiegel beträgt für die Gruppe I - 1,245 mg/100 ml/24 h, für die Gruppe II - 1,105 mg/100 ml/24 h. Vom 16. zum 17. Versuchstag, also an den beiden letzten Meßwerten dieses Versuchsabschnittes, ändern sich die Werte nur noch geringfügig um maximal $\pm 0,05$ mg/100 ml (16. Versuchstag: Gruppe I 3,66 mg/100 ml, Gruppe II 3,71 mg/100 ml; 17. Versuchstag: Gruppe I 3,61 mg/100 ml, Gruppe II 3,74 mg/100 ml).

Der Abfall der Harnsäurekonzentrationen vom Beginn bis zum Ende dieses Versuchsabschnittes liegt für Gruppe I bei - 3,42 mg/100 ml, das heißt, er beträgt 48,6 % des Ausgangswertes. Die entsprechenden Daten für Gruppe II lauten: - 3,13 mg/100 ml entsprechend 45,6 %.

1.2.4. Dritter Versuchsabschnitt (17. bis 25. Versuchstag)

Der dritte Versuchsabschnitt, wieder ohne Allopurinol, dauerte neun Tage. Das steady-state wird am 25. und 26. Versuchstag erreicht.

Die steilste Zunahme der Plasmaharnsäurekonzentrationen findet im Gegensatz zum ersten Versuchsabschnitt fast gleichmäßig vom 17. bis zum 21. Versuchstag statt, also in den ersten 4 Tagen nach dem Absetzen der Allopurinolzubereitungen. Im einzelnen ergaben sich folgende Werte:

Gruppe I: vom 17. zum 19. Versuchstag (VT)
von 3,61 mg/100 ml auf 4,76 mg/100 ml,
entsprechend + 0,575 mg/100 ml/24 h;
vom 19. zum 21. VT
von 4,76 mg/100 ml auf 6,08 mg/100 ml,
entsprechend + 0,660 mg/100 ml 24 h.

Gruppe II: vom 17. zum 19. VT
von 3,74 mg/100 ml auf 4,84 mg/100 ml,
entsprechend + 0,550 mg/100 ml/24 h;
vom 19. zum 21. VT
von 4,84 mg/100 ml auf 5,99 mg/100 ml,
entsprechend + 0,575 mg/100 ml/24 h.

Die Gesamtzunahme während dieses Versuchsabschnittes ergab für Gruppe I + 3,42 mg/100 ml, welches einer Steigerung von 94,7 % entsprach. Gruppe II erzielte mit einem Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration von + 3,21 mg/100 ml entsprechend 85,8 % des Ausgangswertes ähnliche Resultate.

1.2.5. Vierter Versuchsabschnitt

(26. bis 33. Versuchstag)

Im letzten Versuchsteil, dem vierten Versuchsabschnitt, sollten die künstlich erhöhten Plasmaharnsäurespiegel durch Allopurinol wieder gesenkt werden. Die Allopurinolzubereitungen für beide Gruppen wurden im Unterschied zum zweiten Versuchsabschnitt unter den Gruppen vertauscht: Gruppe I erhielt die Tablettenform (B) (1 x 1 Rosé-Tablette), Gruppe II die Zubereitung (A) (1 x 3 Tabl.). Das steady-state der Harnsäurekonzentrationen stellte sich wie in dem zweiten Versuchsabschnitt nach 6 bis 7 Tagen ein, es ist somit mit den beiden letzten Meßwerten der Versuchsreihe erreicht.

Der stärkste Abfall der Harnsäurespiegel zu Beginn dieses Versuchsabschnittes deckt sich ungefähr mit den Werten des zweiten Versuchsabschnittes - Gruppe I fällt von 7,03 mg/100 ml (26. VT) auf 4,27 mg/100 ml (28 VT), gleich -1,38 mg/100 ml/24 h; Gruppe II fällt von 6,95 mg/100 ml (26. VT) auf 4,21 mg/100 ml (28. VT) entsprechend - 1,37 mg/100 ml/24 h - ist aber insgesamt etwas schneller. Der Gesamtabfall der Plasmaharnsäurespiegel von 26. zum 33. Versuchstag beträgt für Gruppe I- 3,18 mg/100 ml und für die zweite Gruppe -3,31 mg/100 ml. Diese Zahlen entsprechen 45,2 % (Gruppe I) und 47,6 % (Gruppe II) der Ausgangswerte.

Die Dauer eines jeden Versuchsabschnittes, sowie die Plasmaharnsäurekonzentrationen zu Beginn und am Ende eines jeden Versuchsabschnittes mit den entsprechenden Änderungen der Harnsäurewerte pro Versuchsabschnitt haben wir in Übersicht XVI noch einmal für beide Gruppen zusammengefaßt. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß Meßwerte, welche am Tage des Beginns eines neuen Versuchsabschnittes gemessen wurden, dem vorherigen Versuchsabschnitt zugehörig sind.

	1. Versuchsabschnitt		2. Versuchsabschnitt		3. Versuchsabschnitt		4. Versuchsabschnitt	
	1. VT	→ 9. VT	9. VT	→ 16. VT	16. VT	→ 25. VT	25. VT	→ 33. VT
Tablettenform			Tablettenform (A) 1 x 3 Tbl.				Tablettenform (B) 1 x 1 Rosé-Tabl.	
P _{Hsr} zum Beginn und am Ende ein. Versuchsperiode in mg/100 ml	5,86	→ 7,03	7,03	→ 3,61	3,61	→ 7,03	7,03	→ 3,85
Änderung der P _{Hsr} in mg/100 ml während einer Periode	+ 1,17		- 3,42		+ 3,42		- 3,18	
	+ 20,0		- 48,6		+ 94,7		- 45,2	
Tablettenform			Tablettenform (B) 1 x 1 Rosé-Tabl.				Tablettenform (A) 1 x 3 Tabl.	
P _{Hsr} zum Beginn und am Ende ein. Versuchsperiode in mg/100 ml	5,77	→ 6,87	6,87	→ 3,74	3,74	→ 6,95	6,95	→ 3,64
Änderung der P _{Hsr} in mg/100 ml während einer Periode	+ 1,10		- 3,13		+ 3,21		- 3,31	
	+ 19,1		- 45,6		+ 85,8		- 47,6	

Übersicht XVI: Überblick über die Plasmaharnsäurewerte (P_{Hsr}) zu Beginn und am Ende jedes Versuchsabschnittes mit den Änderungen der P_{Hsr} während der Versuchsabschnitte

1.3. Statistische Bearbeitung der gemessenen Plasmaharnsäurewerte

1.3.1. Standardabweichungen s und mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$

Die aus den während des Versuches gefundenen Plasmaharnsäurespiegeln errechneten Standardabweichungen (mittlere quadratische Abweichungen) s und die mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ (Standardabweichungen des Mittelwertes) sind für beide Gruppen in Tabelle 14 zusammengestellt. Die Abbildungen D + E stellen die ermittelten Standardabweichungen des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ zusammen mit den zugehörigen Gruppenmittelwerten über den zeitlichen Verlauf des Experimentes dar. Die Absolutwerte der Standardabweichungen s und der mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ während der Versuchsdauer sind für beide Gruppen in Abbildung F zusammengefaßt.

Die größten Abweichungen vom Mittelwert zeigen sich bei beiden Gruppen zu Versuchsbeginn unter der Einwirkung der frei gewählten Kost. Der mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ liegt zwischen $\pm 0,724$ mg/100 ml (1. VT / Gruppe I) und $\pm 0,817$ mg/100 ml (1. VT / Gruppe II). Die Standardabweichungen s bewegen sich zwischen $\pm 1,802$ mg/100 ml (3. VT / Gruppe I) und $\pm 2,162$ mg/100 ml (1. VT / Gruppe II). Während des weiteren Versuchsverlaufs stellte sich für beide Gruppen ein unterschiedliches Bild der Änderungen der Standardabweichungen s und der mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ dar.

Bei Gruppe I fällt mit der Dauer der konstanten Purinzufuhr unserer modifizierten Formeldiät in dem ersten Versuchsabschnitt der mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ stetig ab; er erreicht sein Minimum am 9. und 10. Versuchstag mit $\pm 0,405$ mg/100 ml. Zu Beginn des zweiten Versuchsabschnittes erhöht sich dieser Wert wieder um ungefähr $\pm 0,140$ mg/100 ml, fällt aber mit der Dauer der Allopurinolwirkung wie-

		GRUPPE I				GRUPPE II			
	VT	$\sum x$	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$\sum x$	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$
	1	41,05	5,86	1,916	0,724	40,40	5,77	2,162	0,817
	3	30,80	6,16	1,802	0,806	18,35	6,12	0,957	0,583
	5	48,10	6,87	1,362	0,515	46,75	6,68	1,749	0,661
	7	48,80	6,97	1,157	0,437	47,80	6,83	1,740	0,658
	9	49,60	7,09	1,071	0,405	48,40	6,91	1,696	0,641
Allopurinol	10	49,20	7,03	1,072	0,405	48,10	6,87	1,712	0,650
	12	31,80	4,54	1,438	0,544	32,65	4,66	1,229	0,464
	14	26,45	3,78	1,226	0,464	26,65	3,81	0,860	0,325
	16	25,65	3,66	1,165	0,441	26,00	3,71	0,873	0,330
	17	25,30	3,61	1,162	0,439	26,20	3,74	0,839	0,340
	19	33,30	4,76	1,224	0,463	33,85	4,84	1,372	0,519
	21	42,55	6,08	1,220	0,461	41,95	5,99	1,359	0,514
	23	47,40	6,77	1,123	0,424	46,20	6,60	1,401	0,530
	25	48,90	6,99	1,165	0,440	48,05	6,86	1,538	0,581
Allopurinol	26	49,20	7,03	1,090	0,412	48,65	6,95	1,605	0,607
	28	29,90	4,27	1,310	0,495	29,45	4,21	1,223	0,462
	30	27,85	3,98	1,105	0,418	26,80	3,83	0,740	0,280
	32	27,10	3,87	1,006	0,380	25,55	3,65	0,893	0,337
	33	26,95	3,85	1,027	0,388	25,45	3,64	0,872	0,330

Tabelle 14: Ergebnisse der statistischen Bearbeitung der Plasmasäurespiegel.
 Aufgeführt sind: Summe der Einzelwerte jeder Gruppe $\sum x$,
 Gruppenmittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung s und
 mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$.
 Gruppe I erhielt vom 10. zum 17. Versuchstag (VT) die
 Tablettenform (A), vom 26. zum 33. VT, die Form (B).
 Gruppe II umgekehrt.

Abbildung D: Darstellung der Gruppenmittelwerte der Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) der Gruppe I mit zugehörigem mittleren Fehler $\frac{s}{\sqrt{x}}$.

Gruppe I erhielt vom 10. bis zum 16. Versuchstag (VT) die Tablettenform (A) (1 x 3 Tabl.) und vom 26. bis zum 32. Versuchstag die Zubereitung (B) (1 x 1 Tabl.). Der Wert vom 36. VT dient der Kontrolle des Anstiegs der P_{Hsr} unter frei gewählter Kost (vergl. auch Kap. B V 1.1).

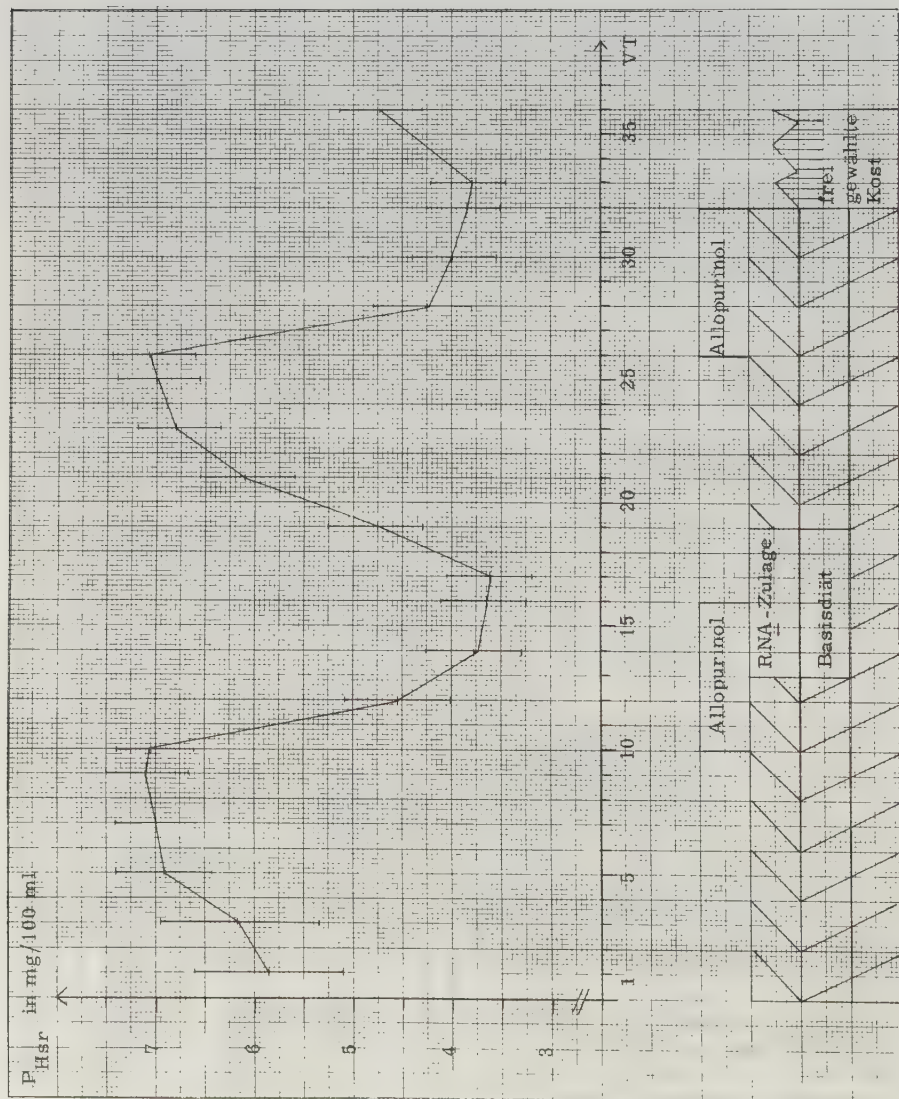
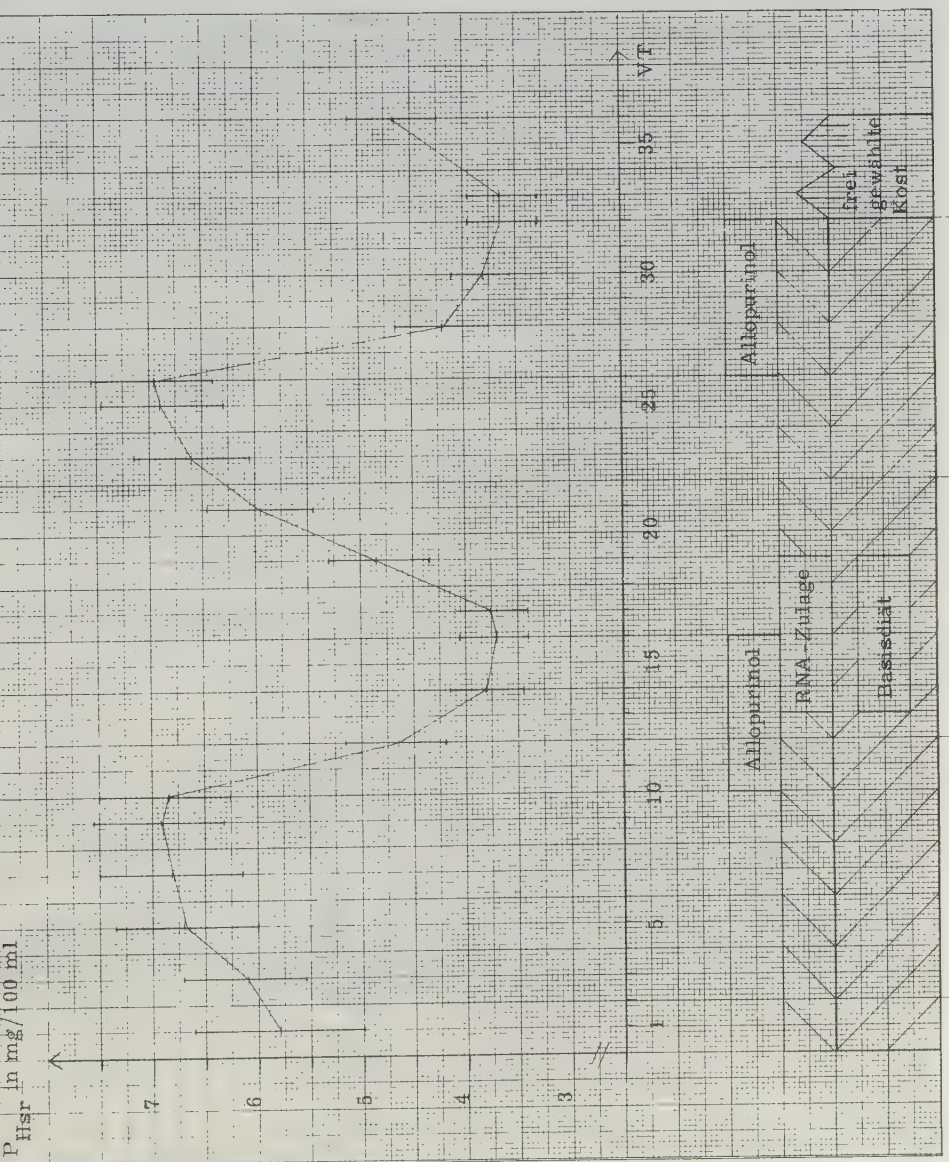


Abbildung E: Darstellung der Gruppenmittelwerte der Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) der Gruppe II mit zugehörigen mittleren Fehlern $s_{\bar{x}}$. Gruppe II erhielt vom 10. bis zum 16. VT die Tablettenform (1 x 1 Rosé-Tabl.) und vom 26. bis zum 32. VT die Zubereitung (1 x 3 Tabl.). Der Wert des 36. VT dient der Kontrolle des Anstiegs der P_{Hsr} unter frei gewählter Kost (vergl. auch Kap.: B V 1.1).



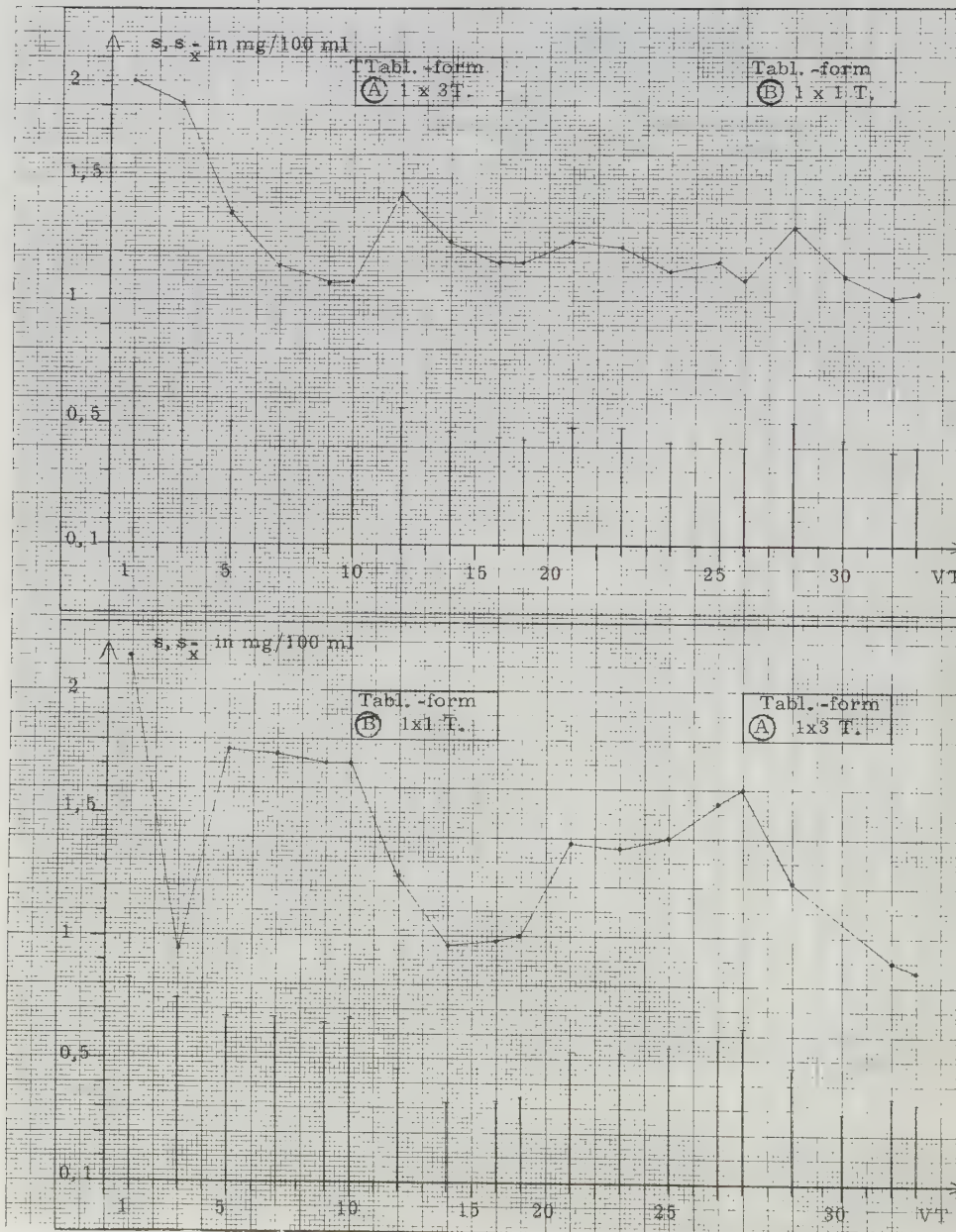


Abbildung F. Darstellung der Absolutwerte der Standardabweichung s und des mittleren Fehlers s_x während des Versuchs. Gruppe I oben, Gruppe II unten

der ab. In den letzten beiden Versuchsabschnitten schwankt die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ nur noch geringfügig ($\pm 0,440$ mg/100 ml), wobei die kleinsten Werte jeweils gegen Ende eines Abschnittes auftraten, wenn sich das steady-state ausgebildet hatte. Sein Minimum erreicht der mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ an den beiden letzten Versuchstagen (32. und 33. VT) mit $\pm 0,380$ mg/100 ml und $\pm 0,388$ mg/100 ml. Die mittlere quadratische Abweichung s zeigt während aller Versuchsperioden dasselbe Bild wie der mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$. Hierzu sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Werte vom dritten Versuchstag nur von fünf Versuchspersonen stammen und somit einen geringeren Aussagewert besitzen (vergl. Kap.: B IV 1.2.1.).

Die Gruppe II zeigt ein etwas anderes Bild: Zwar wird auch hier der kleinste mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ gegen Ende des letzten Versuchsabschnittes gemessen ($\pm 0,280$ bis $\pm 0,330$ mg/100 ml am 30. und 33. Versuchstag), jedoch ist bei dieser Gruppe während der Versuchsabschnitte mit Allopurinolverabreichung (1. und 3. Versuchsabschnitt) keine fallende Tendenz der Abweichungen vom Mittelwert festzustellen. Der mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ bleibt während dieser Zeit auf einem überdurchschnittlich hohen Niveau und zeigt sogar im dritten Versuchsabschnitt mit Erreichen des steady-states einen Anstieg (von $\pm 0,514$ auf $\pm 0,581$ bzw. $\pm 0,607$ mg/100 ml am 21., 25. und 26. VT). Die auffallend geringe Standardabweichung s am dritten Versuchstag ist nur von bedingter Aussagekraft, da sie nur mit drei Meßwerten belegt ist.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die kleinsten Standardabweichungen s ($\pm 0,80$ bis $\pm 1,10$ mg/100 ml) und die geringsten mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ ($\pm 0,28$ bis $\pm 0,38$ mg/100 ml) bei beiden Gruppen in den steady-states der Versuchsabschnitte mit Allopurinolgabe auftraten (16, 17. VT und 32., 33. VT).

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppenmittelwerten zu diesen Zeitpunkten ist mit 0,13 mg/100 ml beim 2. Versuchsabschnitt (Gruppe I 3,61 mg/100 ml, Gruppe II 3,74 mg/100 ml) und 0,21 mg/100 ml beim 4. Versuchsabschnitt (Gruppe I 3,85 mg/100 ml, Gruppe II 3,64 mg/100 ml) deutlich geringer als die Standardabweichungen der zugehörigen Gruppenmittelwerte. Ebenso ist die Differenz der Mittelwerte innerhalb derselben Gruppe vom Ende des Versuchsabschnittes mit der Tablettenform **Ⓐ** zum Ende des Versuchsabschnittes mit der Tablettenform **Ⓑ** (also vom 17. zum 33. Meßtag) mit 0,24 mg/100 ml (Gruppe I) und 0,10 mg/100 ml (Gruppe II) kleiner als die zugehörigen mittleren Fehler.

1.3.2. Methode des Paarvergleichs und des Vergleichs der Meßwerte zweier unabhängiger Meßreihen

Ob diese geringen Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb derselben Gruppe unter den verschiedenen Allopurinolzubereitungen dennoch statistisch zu sichern sind, stellten wir anhand der Prüfung der Paardifferenzen in einer Meßreihe sowie anhand des statistischen Vergleichs zweier unabhängiger Meßreihen fest. (Alle statistischen Bearbeitungen wurden nach FRANKE 1969 vorgenommen).

1.3.2.1. Paarvergleich

Die rechnerische Auswertung der Paardifferenzen, also der statistische Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Meßanordnung unterstellt, daß die Abweichungen der Einzelwerte in derselben Gruppe an den zu vergleichenden Tagen (bei uns: die letzten Meßwerte unter den verschiedenen Allopurinolgaben, 17. und 33. Versuchstag) Zufallsstichproben sind, die in der

normal verteilten Gesamtheit, aus der wir unsere Anzahl Versuchspersonen entnommen haben, nicht vorkommen; die Abweichungen dort also Null betragen. Zur Sicherung der Signifikanz ist diese 'Nullhypothese' mit einer geringeren als 5%igen Wahrscheinlichkeit abzulehnen. Die von uns ermittelten Prüfquotienten betrugen beim Vergleich der letzten Tage der zweiten und vierten Versuchsabschnitte (17. und 33. Versuchstag):

Gruppe I: $t = 2,1213$ und

Gruppe II: $t = 4,6659$.

Beide Prüfquotienten entsprechen einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 5 % ist:

Gruppe I: $0,025 < p < 0,05$

Gruppe II: $0,0005 < p < 0,0025$

(Zahl der Freiheitsgrade = sechs)

Der Unterschied in der Harnsäure senkenden Wirkung der verschiedenen galenischen Allopurinolzubereitungen an denselben Individuen ist somit als signifikant gesichert. Die Zubereitungsform (A) (1 x 3 Tabl.) erreicht mit 3,61 mg% und 3,64 mg% (Gruppe I und II) signifikant niedrigere Harnsäurewerte als die Zubereitung (B) (1 x 1 RoséTabl.) mit 3,85 mg % (Gruppe I) und 3,74 mg% (Gruppe II).

1.3.2.2. Vergleich zweier unabhängiger Meßreihen

Beim Vergleich zweier unabhängiger Meßreihen überprüfen wir, ob der Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II am selben Tag (17. Versuchstag einerseits und 33. Versuchstag andererseits) zufällig auftritt oder nicht. Die Nullhypothese auch dieser

Berechnung sagt, daß der Unterschied zwischen den zwei zu vergleichenden Meßreihen zufällig sei. Sie ist zur Sicherung der Signifikanz des Unterschiedes mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit abzulehnen, die kleiner als 5 % ist.

In unserem Versuch ergaben die Prüfquotienten für beide Gruppen Wahrscheinlichkeitswerte, die deutlich über 5 % lagen. Der durch die verschiedenen Allopurinolzubereitungen erwirkte Unterschied in der Senkung der Harnsäurespiegel zwischen beiden Gruppen ist somit statistisch nicht zu sichern.

Die Berechnung des Prüfquotienten t für den Paarvergleich mit den zur Berechnung notwendigen Daten ist in Tabelle 15 wiedergegeben. Die entsprechenden Angaben für den Vergleich zweier unabhängiger Meßreihen finden sich in Tabelle 16.

Der Prüfquotient t ergibt sich bei der Prüfung der Paardifferenzen für weniger als 200 Freiheitsgrade (STUDENTVERTEILUNG) zu

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

$x = P_{\text{Hsr}}$ vom 17. VT minus P_{Hsr} vom 33. VT derselben Versuchsperson

GRUPPE I				GRUPPE II			
VP Num- mer	P_{Hsr} 17. VT	P_{Hsr} 33. VT	x	VP Nummer	P_{Hsr} 17. VT	P_{Hsr} 33. VT	x
1	4,05	4,15	- 0,10	2	4,10	4,00	+ 0,10
4	5,10	5,25	- 0,15	3	4,55	4,50	+ 0,05
5	3,80	3,95	- 0,15	7	3,90	3,75	+ 0,15
6	4,30	4,40	- 0,10	8	4,65	4,50	+ 0,15
9	4,00	4,15	- 0,15	10	2,05	2,05	+ 0,00
12	2,00	2,10	- 0,10	11	3,15	3,00	+ 0,15
13	2,05	2,95	- 0,90	14	3,80	3,65	+ 0,15
$\sum x$		- 1,65		$\sum x$		+ 0,75	
$\bar{x}$		- 0,2357		$\bar{x}$		+ 0,1071	
$s_{\bar{x}}$		+ 0,1111		$s_{\bar{x}}$		+ 0,0230	
t		2,1213		t		4,6659	

Tabelle 15: Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Meßanordnung.

Aufgeführt ist der Prüfquotient t sowie die zu seiner Berechnung notwendigen Daten.

Zahl der Freiheitsgrade für beide Gruppen 6.

Der Prüfquotient t ergibt sich beim Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Meßreihen für weniger als 200 Freiheitsgrade (STUDENT-Verteilung) zu:

$$t = \frac{\bar{x}_{GI} - \bar{x}_{GII}}{s_d}$$

s_d = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

$$s_d = \sqrt{\frac{S_{GI} + S_{GII}}{n_1 + n_2 - 2}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}$$

$$S_G = \sum (x - \bar{x})^2 = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

GI = Gruppe I
GII = Gruppe II

17. VT			33. VT		
GRUPPE I	VP Nr.	P_{Hsr} in mg/100ml	VP Nr.	P_{Hsr} in mg/100 ml	
	1	4,05	1	4,15	
	4	5,10	4	5,25	
	5	3,80	5	3,95	
	6	4,30	6	4,40	
	9	4,00	9	4,15	
	12	2,00	12	2,10	
	13	2,05	13	2,95	
GRUPPE II	2	4,10	2	4,10	
	3	4,55	3	4,50	
	7	3,90	7	3,75	
	8	4,65	8	4,50	
	10	2,05	10	2,05	
	11	3,15	11	3,00	
	14	3,80	14	3,65	
	$\bar{x}_{GI}$	3,61	$\bar{x}_{GI}$	3,85	
	$\bar{x}_{GII}$	3,74	$\bar{x}_{GII}$	3,64	
	S_{GI}	8,1036	S_{GI}	6,3250	
	S_{GII}	4,8472	S_{GII}	4,5586	
	s_d	0,5553	s_d	0,5091	
	t	0,2341	t	0,4125	

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Meßreihen

Aufgeführt ist der Prüfquotient t sowie die zu seiner Berechnung notwendigen Daten

Zahl der Freiheitsgrade für beide Meßtage 14

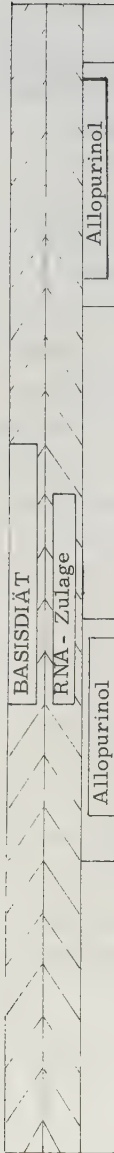
2. PLASMAKREATININKONZENTRATIONEN

Die gemessenen Plasmaspiegel des Kreatinin sowie die dazu errechneten Gruppenmittelwerte sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Abbildung G enthält die entsprechende graphische Darstellung.

Zwar unterliegen die Gruppenmittelwerte recht großen Schwankungen (zwischen 0,73 mg/100 ml am 19. Versuchstag und 1,49 mg/100 ml am 5. Versuchstag), doch bleiben sie bis auf zwei Ausnahmen im Bereich der Norm (0,80 mg/100 ml bis 1,40 mg/100 ml). Am 5. und am 19. Versuchstag werden die Normalwerte geringfügig überschritten (5. Versuchstag, Gruppe I und II 1,49 mg/100 ml/ 19. Versuchstag Gruppe I 0,73 mg/100 ml). Besonders auffällig ist, daß die Kurven der Gruppen I und II in der Abbildung G fast streng parallel verlaufen. Es scheint daher einleuchtend zu sein, daß die großen Unterschiede von Meßwert zu Meßwert (z. B. 0,65 mg/100 ml vom 5. zum 7. Versuchstag) einem methodischen Fehler zuzuordnen sind; dies ist wahrscheinlicher, als daß diese Schwankungen auf wirklichen Unterschieden der Plasmakreatininkonzentrationen in dieser Größenordnung zurückzuführen sind.

Eine Abhängigkeit der Kreatininspiegel von dem zeitlichen Verlauf der einzelnen Versuchsabschnitte war nicht festzustellen; ebenso konnte eine eventuelle Abhängigkeit der Plasmakreatininspiegel vom Wochenverlauf und somit von dem sich pro Woche wiederholenden Speiseplan nicht beobachtet werden.



Gruppe	VT	1	3	5	7	9	10	12	14	16	17	19	21	23	25	26	28	30	32	33
VP		1,50	--	1,80	0,90	1,00	1,10	1,00	1,40	1,00	0,90	0,70	1,10	1,10	1,20	1,00	0,80	0,80	1,10	1,00
I	1	1,45	--	1,55	0,80	1,05	1,10	1,00	1,40	1,10	0,90	0,80	1,10	1,10	1,10	1,10	0,80	0,80	1,10	1,00
II	2	1,70	--	1,70	1,00	1,10	1,30	1,10	1,60	1,30	1,00	0,90	1,30	1,30	1,20	1,20	0,90	1,10	1,20	1,20
I	3	1,40	1,50	1,60	0,90	1,00	1,10	1,00	1,55	1,20	1,00	0,70	1,15	1,10	1,10	1,00	0,80	1,00	1,10	1,10
II	4	1,30	--	1,40	0,80	0,95	1,00	1,00	1,30	1,00	0,90	0,60	1,00	1,00	1,00	0,90	0,80	0,90	1,10	1,00
I	5	1,60	1,60	1,55	0,90	0,90	1,10	1,10	1,50	1,20	0,90	0,90	1,30	1,30	1,20	1,20	0,90	1,20	1,10	1,00
II	6	1,30	1,30	1,35	0,90	0,80	1,00	1,00	1,40	1,00	0,90	0,65	1,05	1,00	1,10	1,00	0,80	1,00	1,00	1,10
I	7	1,30	1,50	1,40	0,80	0,90	1,20	1,00	1,40	1,00	0,70	0,70	1,10	1,10	1,05	1,00	0,80	1,00	1,00	1,10
II	8	1,25	1,40	1,40	0,90	1,00	1,20	1,00	1,40	1,00	0,60	0,80	1,20	1,00	1,10	1,00	0,80	1,00	1,00	1,10
I	9	1,80	--	1,75	1,00	1,20	1,20	1,10	1,40	1,20	0,70	0,90	1,20	1,20	1,20	1,10	1,00	1,10	1,10	1,25
II	10	1,10	--	1,30	1,00	1,00	1,20	1,10	1,30	1,10	0,80	0,80	1,20	1,10	1,20	1,30	0,90	1,10	1,20	1,20
I	11	1,40	1,20	1,30	0,80	0,70	1,00	0,90	1,20	0,95	0,80	0,70	1,10	1,00	1,10	0,95	0,70	0,80	0,80	0,90
II	12	1,40	1,30	1,40	0,80	0,90	1,00	0,80	1,30	1,00	0,80	0,70	1,00	0,90	1,00	1,00	0,70	0,80	0,90	1,00
I	13	1,25	1,30	1,40	0,70	0,70	1,00	0,90	1,40	0,90	0,70	0,60	1,00	0,90	1,00	0,90	0,70	1,00	1,00	1,00
II	14	1,41	1,40	1,49	0,86	0,92	1,07	0,97	1,38	1,05	0,84	0,73	1,12	1,06	1,10	1,01	0,79	0,93	1,01	1,01
Mittelwert Gruppe I		1,41	1,37	1,49	0,89	0,96	1,14	1,03	1,41	1,09	0,81	0,76	1,14	1,10	1,12	1,09	0,84	1,01	1,09	1,11
Mittelwert Gruppe II																				

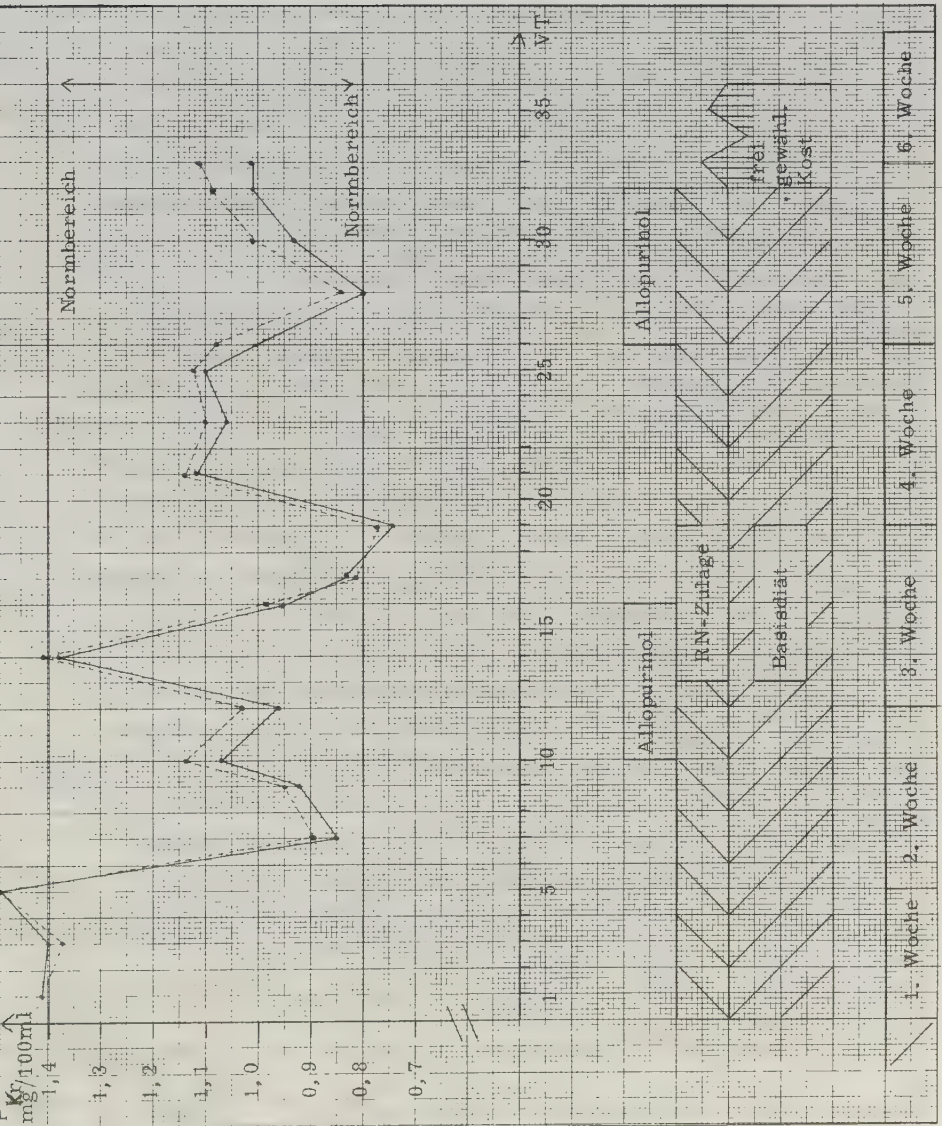
Tabelle 17:

Kreatininplasmaspiegel während unserer Ernährungsstudie. Angegeben sind die Einzelwerte der Versuchspersonen (VP) für jeden Versuchstag (VT) und die Gruppenmittelwerte in mg/100 ml. Nicht ausgedruckte Werte konnten aus technischen Gründen nicht ermittelt werden.

Abbildung G: Darstellung der Gruppenmittelwerte
der Plasmakreatininkonzentrationen
der Gruppen I und II

P_{Kr} = Plasmakreatininspiegel in mg/100 ml

—— Gruppe I - - - - - Gruppe II



V. DISKUSSION

1. GEMESSENE PLASMAHARNSÄURESPIEGEL

1.1. Werte unter frei gewählter Kost und Anstieg der Plasmaharnsäurespiegel zu Beginn des ersten Versuchsabschnittes

1.1.1. Werte unter frei gewählter Kost

Betrachtet man die zur Gruppeneinteilung herangezogenen Einzelwerte der Versuchspersonen, welche unter frei gewählter Kost entstanden (vergl. Kap. B IV 1.1.), so fällt der hohe Anteil von Versuchspersonen mit einem Plasmaharnsäurespiegel über 6,5 mg/100 ml im Beobachtungsgut auf: 33 % der Versuchsteilnehmer am 18. V. und 42,9 % der Versuchsteilnehmer am ersten Versuchstag (25. V.). Es stellt sich die Frage, ob alle diese Probanden schon als echte Hyperurikämiker zu bezeichnen sind. Wie bereits in Kap. B I 2.1. aufgeführt, gilt im klinischen Gebrauch ein Plasmaharnsäurespiegel von 6,5 mg/100 ml als Grenzwert der Normurikämie. Dieser Wert beruht neben den klinischen Erfahrungen auf theoretischen Überlegungen von PETERS und van SLYKE (1946). Sie errechneten die Löslichkeit von Natriumurat im Plasmawasser für den menschlichen Organismus zu 6,4 mg/100 ml. Im klinischen Gebrauch gilt der etwas abgerundete Wert von 6,5 mg/100 ml als Grenzwert zur Hyperurikämie und deren Folgeerscheinungen (Gicht und Nephrolithiasis).

Eine andere Abgrenzung der Hyperurikämie beruht auf statistischen Arbeiten von GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973). In ihrer

Untersuchung über die 'Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süddeutschland' fanden sie durchschnittliche Plasmaharnsäurespiegel für Männer von $6,00 \pm 1,22$ mg/100 ml und für Frauen von $4,35 \pm 1,06$ mg/100 ml. Daraus ergibt sich für Männer ein Normalbereich ($x \pm 2$ s Bereich, entsprechend 95,5 % aller Werte) von 3,56 mg/100 ml bis 8,44 mg/100 ml und für Frauen von 2,23 mg/100 ml bis 6,47 mg/100 ml. Der obige Grenzwert von 8,44 mg/100 ml für Männer wird in unserer Ernährungsstudie von 2 Versuchspersonen am ersten Versuchstag (25. V.) überschritten. Dies entspricht bei 14 Versuchsteilnehmern dem sehr hohen Hyperurikämikeranteil von 14,3 %. Dieser Wert liegt deutlich über dem von GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973) gefundenen Anteil von Personen mit einem Plasmaharnsäurespiegel, der 8,5 mg/100 ml und mehr beträgt; sie fanden diese Harnsäurespiegel bei 22 von 662 untersuchten Männern, entsprechend bei 3,2 %.

Wenn wir die klinisch gebräuchliche Hyperurikämikergrenze von 6,5 mg/100 ml auf die oben genannte Studie von GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973) anwenden, so zeigt sich, daß in dieser Untersuchung von 999 Personen 218 Plasmaharnsäurespiegel aufwiesen, die bei 6,5 mg/100 ml und höher lagen. Dies entspricht einem Hyperurikämikeranteil von 22 %. Bei einer entsprechenden Untersuchung vor 10 Jahren lag der entsprechende Anteil noch bei 8 % (ZÖLLNER 1963). Obgleich also in der gesamten Bevölkerung eine deutliche Zunahme von Personen mit hyperurikämischen Plasmaharnsäurespiegeln festzustellen ist, liegen die oben angeführten Prozentwerte für den Hyperurikämikeranteil in unserer Ernährungsstudie mit 33,3 % (18. V.) und 42,9 % (25. V.) deutlich zu hoch.

Der Anteil der Versuchspersonen mit Plasmaharnsäurespiegeln

18. V. 72	P_{Hsr} der <u>männlichen</u> Versuchspersonen (VP Nr. 2/3/4/6/7/8/9/10 n = 8): $6,26 \pm 1,75$ mg/100 ml entsprechend einem 2-s-Bereich von 2,76 mg/100 ml bis 9,76 mg/100 ml P_{Hsr} der <u>weiblichen</u> Versuchspersonen (VP Nr.: 5/11/12/14 n = 4): $3,66$ mg/100 ml $\pm$ $0,91$ mg/100 ml entsprechend einem 2-s-Bereich von 1,84 mg/100 ml bis 5,84 mg/100 ml
25. V. 72	P_{Hsr} der <u>männlichen</u> Versuchspersonen (VP Nr.: 1/2/3/4/6/7/8/9/10 n = 9): $6,71 \pm 1,88$ mg/100 ml entsprechend einem 2-s-Bereich von 2,95 mg/100 ml bis 10,47 mg/100 ml P_{Hsr} der <u>weiblichen</u> Versuchspersonen (VP Nr.: 5/11/12/13/14 n = 5): $4,22 \pm 0,68$ mg/100 ml entsprechend einem 2-s-Bereich von 2,86 mg/100 ml bis 5,58 mg/100 ml

Übersicht XVII: Durchschnittliche Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) der männlichen bzw. der weiblichen Versuchspersonen (VP) am 18. und 25. V. Die Werte entstanden unter freigewählter Kost. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen.

über 6,5 mg/100 ml wird prozentual noch größer, wenn wir für die angesprochenen Meßtage (18. V. / 25. V.) die Auswertung der Hyperurikämiker nicht nach den Gruppeneinteilungen, sondern nach den Geschlechtern vornehmen. Eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse ist in Übersicht XVII wiedergegeben. Da an beiden Meßtagen die hyperurikämischen Plasmaharnsäurespiegel nur aus der Gruppe der männlichen Versuchsteilnehmer stammen, erhöht sich der Anteil der Hyperurikämiker auf 50,0 % (18. V.) und 66,7 % (25. V.). GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973) fanden in ihrer jüngsten Untersuchung 32,5 % der männlichen Beobachtungspersonen, welche einen Plasmaharnsäurespiegel über 6,5 mg/100 ml aufwiesen - vor zehn Jahren waren es nur 8 % (ZÖLLNER 1963). Der Anteil der weiblichen Versuchspersonen mit hyperurikämischen Plasmaspiegeln war in unserer Studie 0 %. In der Literatur werden entsprechende Zahlen mit 4 % (ZÖLLNER 1963) und 4,5 % (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1973) angegeben, also ebenfalls

18. V. 72	Gruppe I : 5,43 $\pm$ 2,40 mg/100 ml
	Gruppe II : 5,37 $\pm$ 1,77 mg/100 ml
25. V. 72	Gruppe I : 5,86 $\pm$ 1,92 mg/100 ml
	Gruppe II : 5,77 $\pm$ 2,16 mg/100 ml
Übersicht XVIII: Zusammenstellung der Gruppenmittelwerte $\bar{x}$ sowie der zugehörigen Standardabweichungen für den 18. V. und 25. V. 72. Werte unter frei gewählter Kost	

sehr niedrig.

Betrachten wir die in Übersicht XVIII noch einmal zusammengestellten Gruppenmittelwerte an den diskutierten Versuchstagen, so können wir diese als normal bezeichnen. Auffällig sind nur

die großen Standardabweichungen von durchschnittlich 2,00 mg/100 ml. Dagegen liegen die, in Übersicht XVII aufgeführten, nach Geschlechtern errechneten Mittelwerte für die männlichen Versuchspersonen mit 6,21 mg/100 ml (18.V.) und 6,71 mg/100 ml (25.V.) eindeutig zu hoch. Die Schwankungsbreiten werden auch bei diesen Berechnungen nur geringfügig kleiner ($\pm 1,75$ mg/100 ml und $\pm 1,88$ mg/100 ml). GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973) geben einen mittleren Harnsäurespiegel von $6,00 \pm 1,22$ mg/100 ml an. Die Berechnungen für die weiblichen Versuchspersonen liegen wie aus Übersicht XVII ersichtlich ist, mit $3,66 \pm 0,91$ mg/100 ml (18.V./n = 4) und $4,22 \pm 0,68$ mg/100 ml (25.V./n = 5) sowohl in ihrer Höhe als auch in den Schwankungsbreiten im Normbereich. Sie sind sogar etwas niedriger als die entsprechenden Angaben der neueren Literatur (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1973 : $4,35 \pm 1,06$ mg/100 ml).

Der Grund für die große Anzahl hyperurikämischer Plasmaharnsäurespiegel im Beobachtungsgut und für die damit verbundene Überhöhung der Durchschnittswerte der männlichen Versuchspersonen zu Beginn des Versuchs dürfte wohl nicht darin zu suchen sein, daß wir eine so große Anzahl echter Hyperurikämiker zufällig als Versuchspersonen ausgesucht haben. Dagegen spricht vor allem, daß die überhöhten Ausgangswerte der entsprechenden Versuchsteilnehmer zu Beginn des ersten Versuchsabschnittes unter der RNA-Belastung abfallen oder nur unverhältnismäßig gering ansteigen. Die Harnsäureplasmaspiegel echter Hyperurikämiker steigen von ihren erhöhten Ausgangswerten unter einer Purinbelastung sofort an. Dabei erweist sich die Steigerung der Plasmawerte sogar als größer als wir sie bei Normurikämikern unter gleicher Belastung finden (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970 b/ JAKOB 1972).

Ein methodischer Fehler, der zu der großen Anzahl männlicher Versuchspersonen mit Plasmaharnsäurespiegeln über 6,5 mg/100 ml geführt haben könnte, ist auch auszuschließen, da an beiden Meßtagen fast immer die gleichen Versuchsteilnehmer betroffen waren.

Vielmehr dürfte die Ursache der erhöhten Ausgangswerte zu Versuchsbeginn in der Ernährung der Versuchspersonen zu suchen sein. Dabei war wohl die Grundursache der erhöhten Plasmawerte ein Alkoholgenuß vor Beginn des eigentlichen Versuches (vergl. Kap. B IV 1.1.). Durch die mit dem Alkoholabbau verbundene Änderung der Stoffwechsellage der Niere ist eine Erhöhung der Plasmaharnsäurespiegel um 2 mg/100 ml leicht erreichbar (LIEBER et al. 1962).

1.1.2. Überprüfung der Werte des Punktes 1.1.1.

Zur Überprüfung dieser Annahme, sowie zur Kontrolle des Anstiegs der Plasmaharnsäure unter frei gewählter Kost baten wir die Versuchsteilnehmer drei Tage nach Beendigung des vierten Versuchsabschnittes noch einmal zur Blutabnahme in die Klinik. Während dieser drei Tage galten keine Diätvorschriften mehr, nur strenge Alkoholabstinenz. RNA-Oblaten oder Allopurinol wurde nicht mehr eingenommen. Die am 29.VI. gemessenen Werte sind in Tabelle 18 zusammengestellt. Die Gruppenmittelwerte liegen um $-1,14 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ (Gruppe I) und $-1,11 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ (Gruppe II) niedriger als am ersten Versuchstag. Die Auswertung der am 29.VI. gemessenen Plasmaharnsäurespiegel an Geschlechtern ist in Übersicht XIX aufgeführt.

GRUPPE I		GRUPPE II	
VP Nummer	P _{Hsr}	VP Nummer	P _{Hsr}
1	5,05	2	4,70
4	5,95	3	6,05
5	3,70	7	4,75
6	5,60	8	6,00
9	5,30	10	2,70
12	2,90	11	4,40
13	4,55	14	3,65
$\bar{x}$	4,72	$\bar{x}$	4,66
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,41$	$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,44$

Tabelle 18: Zusammenstellung der Plasmaharnsäurespiegel

(P_{Hsr}) vom 29.V.72

Gruppenmittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung $s_{\bar{x}}$

29. VI. 72	P_{Hsr} der <u>männlichen</u> Versuchspersonen (VP Nr.: 1/2/3/4/6/7/8/9/10 n = 9): $5,12 \pm 1,05 \text{ mg/100 ml}$ entsprechend einem 2-s-Bereich von $3,02 \text{ mg/100 ml}$ bis $7,22 \text{ mg/100 ml}$
	P_{Hsr} der <u>weiblichen</u> Versuchspersonen (VP Nr.: 5/11/12/13/14 n = 5): $3,92 \pm 0,66 \text{ mg/100 ml}$ entsprechend einem 2-s-Bereich von $2,60 \text{ mg/100 ml}$ bis $5,24 \text{ mg/100 ml}$

Übersicht XIX: Durchschnittlicher Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) der männlichen bzw. weiblichen Versuchsteilnehmer (VP) am 29. VI. 72.

Angegeben sind der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung $s_{\bar{x}}$.

Werte unter frei gewählter Kost (Alkoholabstinenz).

Während die Harnsäurewerte der weiblichen Versuchspersonen wie erwartet in derselben Größenordnung wie zu Beginn des Versuches lagen (vergl. Übersicht XVII), ist bei den männlichen Versuchsteilnehmern ein deutliches Absinken des Durchschnittswertes festzustellen. Ebenso ist die Standardabweichung sichtbar geringer geworden (vergl. Übersicht XVII). Verglichen mit den entsprechenden Angaben von GRIEBSCH

und ZÖLLNER (1973) - Männer $6,00 + 1,22 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ / Frauen $4,35 + 1,06 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ - liegen unsere Ergebnisse beide tiefer. Da der zeitliche Abstand nur drei Tage betrug, in dem die Plasmaharnsäurespiegel von den unter Allopurinol erniedrigten Werte ansteigen mußten, ist dieser geringe Unterschied zu den Normalwerten der Bevölkerung leicht erklärbar. Als Kontrolle der Werte in Kap. B V 1.1.1. hat diese Untersuchung daher nur einen beschränkten Wert.

Der Anteil der Versuchspersonen mit hyperurikämischen Plasmaharnsäurespiegeln geht in dieser Nachbestimmung auf Null Prozent zurück.

Diese letzteren Ergebnisse der Plasmaharnsäuremessungen unserer Versuchspersonen stellen - wenn auch nur, wie oben ausgeführt, sehr bedingt - deren echte 'Normalwerte' unter freigeählter Kost dar. Auf die Problematik des Begriffes 'Normalwerte der Plasmaharnsäure' sind wir oben bereits eingegangen (vergl. Kap. B III 1.1.).

Da bei der obigen Untersuchung kein Hyperurikämiewert mehr festgestellt werden konnte, haben wir - wie bereits in Kap. B I 2.1. angeführt - in allen Ergebnissen und bei allen Berechnungen alle Versuchsteilnehmer als Normurikämiker zusammengefaßt und zusammenbetrachtet.

1.1.3. Anstieg der Plasmaharnsäure zu Beginn des ersten Versuchsabschnittes

Wie wir bei der Darlegung der Ergebnisse des ersten Versuchsabschnittes gesehen haben, ist der Anstieg der Gruppenmittelpunkte der Plasmaharnsäure vom ersten zum zehnten Versuchstag (vom 25. V. zum 3. VI.) mit durchschnittlich + 1,15 mg/100 ml entsprechend 20 % des Ausgangswertes bei 3 Gramm RNA-Zulage recht gering. Andere Autoren ermitteln solche und größere Zunahmen der Plasmaharnsäurespiegel schon unter 2 Gramm RNA-Zulage (WASLIEN et al 1968, GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970b u. v. a.). Vergleichen wir aus den oben angeführten Gründen (Kap.: B V 1.1.2.) die Harnsäurespiegel am zehnten Versuchstag nicht mit denen des ersten, sondern mit den nachgemessenen Werten vom 29. VI., so erhalten wir folgende Steigerungen:

Anstieg der P_{Hsr}	Gruppe I	:	von 4,72 mg/100 ml auf 7,03 mg/100 ml
			= + 2,31 mg/100 ml
			= + 48,9 %
Anstieg der P_{Hsr}	Gruppe II	:	von 4,60 mg/100 ml auf 6,87 mg/100 ml
			= + 2,21 mg/100 ml
			= + 47,4 %

Diese Steigerungsraten decken sich mit der Zunahme der Plasmaharnsäurewerte, die andere Autoren für 3 Gramm RNA-Belastungen angeben. In Übersicht XX haben wir die Steigerungen der Harnsäurespiegel, welche verschiedene Autoren unter 3 Gramm RNA fanden, unseren Ergebnissen gegenübergestellt.

Autor	Diät	Regression	Anstieg der P_{Hsr} unter 3 g RNA
WASLIEN et al 1968	FD	$Y = 4,84 + 0,65$	1,95
GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970 b	FD	$Y = 3,25 + 0,90$	2,70
Mittelwert des Anstiegs der P_{Hsr} unter 3 g RNA für die <u>Formeldiäten</u>			2,42
CALLOWAY et al 1969	STD	$Y = 5,30 + 0,70$	2,10
GRÖBNER 1970	STD	$Y = 3,86 + 0,78$	2,34
JAKOB 1972	STD	$Y = 4,69 + 0,73$	2,19
Mittelwert des Anstiegs der P_{Hsr} unter 3 g RNA für die <u>Standarddiäten</u>			2,21
GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970a	STD und FD	$Y = 4,64 + 0,74$	2,22
eigenes Ergebnis	mod. FD		2,31 GRUPPE I 2,21 GRUPPE II

Übersicht XX: Zusammenstellung des zu erwartenden Anstiegs der Plasmaharnsäure (P_{Hsr}) in mg/100 ml bei 3 g RNA-Belastung. Vergleich des eigenen Ergebnisses mit den Erfahrungen anderer Autoren.

FD = Formeldiät

STD = Standarddiät

1.2. Plasmaharnsäurespiegel unter 3 Gramm RNA-Zulage ohne Allopurinol

Wie in Kap.: B II 1.2.2. berechnet, beträgt die durchschnittliche Purinstickstoffmenge, die wir unseren Versuchspersonen in der Basisdiät und der RNA-Zulage (Diätstufe IV) zuführten, $528,69 \pm 1,38$ mg/die. Die im jeweiligen steady-state unter dieser Belastung ohne Allopurinol erreichten Plasmaharnsäurespiegel lagen bei $7,03$ mg/100 ml für die Gruppe I (Ende des ersten und dritten Versuchsabschnittes) und bei $6,87$ mg/100 ml (Gruppe II; Ende des ersten Versuchsabschnittes) bzw. $6,95$ mg/100 ml (Gruppe II; Ende des dritten Versuchsabschnittes) (vergl. Kap.: B IV 1.2.1.).

Diese Werte mit den Angaben anderer Autoren für eine 3 Gramm RNA-Belastung zu vergleichen, stößt auf Schwierigkeiten, da wir als Ausgangsbasis unserer Ernährungsstudie nicht eine purinarme oder purinfreie Diätform wählten, sondern eine Basisdiät benützten, welche in ihrer Zusammensetzung 'nur' purinkonstant war. Mit einem Purinstickstoffgehalt von über 180 mg/die lagen wir keineswegs in der Größenordnung der purinarmen Diäten (20 bis 60 mg Purinstickstoff pro die).

Um trotzdem einen ungefähren Vergleich der gemessenen Plasmaharnsäurespiegel mit Angaben anderer Autoren zu ermöglichen, teilen wir hypothetisch die pro Tag zugeführten 529 mg Purinstickstoff wie folgt auf: 1 g RNA entspricht $114,4$ mg Purinstickstoff. Somit müssen in 4 g RNA $457,6$ mg Purinstickstoff enthalten sein. Wenn wir diesen Wert von den in unserer Ernährungsstudie pro Tag enthaltenen 529 mg Purinstickstoff abziehen, so bleibt ein Rest von $71,4$ mg Purinstickstoff. Unter der Annahme, wir

hätten unseren Versuchsteilnehmern statt drei vier Gramm RNA gegeben, bleibt für die Basisdiät hypothetisch ein Purinstickstoffgehalt von rund 70 mg/die übrig. Dieser Wert liegt immer noch recht hoch, kommt aber den Werten einer purinarmen Diät schon näher. Wir wollen versuchen, unsere Ergebnisse unter drei Gramm RNA mit den Ergebnissen anderer Autoren zu vergleichen, nehmen bei jenen aber die Plasmaharnsäurespiegel unter 4 Gramm RNA. Eine Zusammenstellung dieser Angaben zeigt Übersicht XXI.

Unsere Ergebnisse liegen mit ungefähr 7,00 mg/100 ml an der Untergrenze der verglichenen Werte. Im Mittel sind sie um 0,52 mg/100 ml (Gruppe I) und 0,64 mg/100 ml (Gruppe II) entsprechend 8 bis 9 % niedriger als der Durchschnittswert der verglichenen Autorenangaben. Diese Differenz beruht wohl darauf, daß die gleiche Menge Purinstickstoff aus der Nahrung bzw. aus anderen Harnsäurevorläufern als gereinigter Hefe nicht denselben Effekt auf den Plasmaharnsäurespiegel hat, wie gereinigte RNA selbst (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972). So zeigen GRIEBSCH und ZÖLLNER (1970 b) zum Beispiel, daß ein Gramm DNA weniger als einen halb so großen, steigernden Effekt auf die Plasmaharnsäure hat wie RNA.

($\Delta P_{\text{Hsr}} = + 0,9 \text{ mg/100 ml pro Gramm RNA}$; $\Delta P_{\text{Hsr}} = + 0,4 \text{ mg/100 ml pro Gramm DNA}$). Beide Nucleinsäuren enthalten aber in derselben Zubereitung äquivalente Mengen Purinstickstoff, da sie sich nur in ihrem Pyrimidinanteil unterscheiden. Aus den Angaben über den Purinstickstoffgehalt einer Diät kann somit nicht direkt auf den zu erwartenden Harnsäureplasmaspiegel geschlossen werden.

Autor	Diätform	P_{Hsr} bei 4 g RNA-Zulage
WASLIEN et al 1968	FD	7,68
GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970 b	FD	6,85 ^x
Mittelwert der P_{Hsr} bei 4 g RNA für die <u>Formeldiäten</u>		7,27
NUGENT u. TYLER 1959	low- purine- food	7,40
SEEGMILLER et al 1962	STD	8,19
CALLOWAY et al 1969	STD	8,10 ^x
GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970 a	STD	7,61 ^x
GRÖBNER 1970	STD	6,98 ^x
Mittelwert der P_{Hsr} bei 4 g RNA für die <u>Standarddiäten</u>		7,66
Mittelwert der P_{Hsr} bei 4 g RNA für die <u>FD und STD</u>		7,55
eigenes Ergebnis	modifiz. FD	7,03 Gruppe I
		6,91 Gruppe II
Übersicht XXI: Vergleich der Plasmaharnsäurespiegel (P_{Hsr}) verschiedener Autoren unter 4 g RNA- Belastung mit den eigenen P_{Hsr} unter 3 g RNA- Belastung. Näheres siehe Text. FD = Formeldiät STD = Standarddiät x Wert wurde aus der Regression ermittelt		

1.3. Diskussion der statistischen Ergebnisse

Wenn wir die Standardabweichungen s und die mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ als Maß für die Konstanz der Purinstickstoffzufuhr in unserer Ernährungsstudie und als Maß der Tauglichkeit unseres Modells betrachten, so erhalten wir als durchschnittliche Werte für die gesamte Versuchsdauer folgende Ergebnisse

Standardabweichungen s :	$\pm 1,244$ mg/100 ml für die Gruppe I
	$\pm 1,310$ mg/100 ml für die Gruppe II
Mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$:	$\pm 0,477$ mg/100 ml für die Gruppe I
	$\pm 0,505$ mg/100 ml für die Gruppe II

Die Angaben für beide Gruppen liegen in derselben Größenordnung, sind aber insgesamt recht hoch. Auch wenn wir aus eingangs der Diskussion genannten Gründen (Kap.: B V 1.1.2.) die ersten drei Meßergebnisse (1., 3. und 5. Versuchstag) bei der Berechnung der Mittelwerte für s und $s_{\bar{x}}$ weglassen, werden die Durchschnittswerte von Standardabweichung und mittlerem Fehler nur geringfügig kleiner:

Standardabweichungen s :	$\pm 1,160$ mg/100 ml für die Gruppe I
	$\pm 1,251$ mg/100 ml für die Gruppe II
Mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$:	$\pm 0,439$ mg/100 ml für die Gruppe I
	$\pm 0,473$ mg/100 ml für die Gruppe II

Da wir unsere modifizierte Formeldiät aber mittels der verschiedenen galenischen Zubereitungen von Allopurinol auf ihre Tauglichkeit untersuchen wollten, ist es einleuchtend, die im steady-state der Allopurinolwirkung errechneten Standardabweichungen s und mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ zu analysieren. Betrachten wir jeweils die beiden letzten Meßwerte des zweiten und vierten Versuchsabschnitts

tes (16., 17., 32. und 33. Versuchstag), so liegen die oben genannten Größen schon bedeutend niedriger. Der Mittelwert dieser Angaben für beide Gruppen liegt bei $\pm 0,987$ mg/100 ml (Standardabweichungen) und $\pm 0,373$ mg/100 ml (mittlerer Fehler).

Vergl. Übersicht XXII

	GRUPPE I		GRUPPE II	
	s	$s_{\bar{x}}$	s	$s_{\bar{x}}$
16. VT	$\pm 1,165$	$\pm 0,441$	$\pm 0,873$	$\pm 0,330$
17. VT	$\pm 1,162$	$\pm 0,439$	$\pm 0,899$	$\pm 0,340$
32. VT	$\pm 1,006$	$\pm 0,380$	$\pm 0,893$	$\pm 0,337$
33. VT	$\pm 1,027$	$\pm 0,388$	$\pm 0,872$	$\pm 0,330$
Übersicht XXII: Standardabweichungen s und mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ in mg/100 ml an den beiden letzten Meßtagen des zweiten und vierten Versuchsabschnittes. VT = Versuchstag				

Vergleichen wir diese Meßergebnisse mit den ermittelten Standardabweichungen s unter frei gewählter Kost, unter Standarddiät und unter Formeldiät, so ergibt sich das in Übersicht XXIII aufgeführte Bild (alle Angaben nach GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972). Die von uns ermittelten Standardabweichungen s unter unserer modifizierten Formeldiät liegen dabei in der Größenordnung der Ergebnisse für purinarme Standarddiäten.

Diätform	Anzahl der Versuchspers. (n)	Dauer des Versuches (Tage)	Standardabweichung (s)
frei gewählte Kost	662	-	$\pm 1,22 \text{ mg/100 ml}$
purinarmer Standarddiät	6	7	$\pm 0,81 \text{ mg/100 ml}$
purinfreie Formeldiät	5	6	$\pm 0,30 \text{ mg/100 ml}$
purinkonstante modifizierte Formeldiät	14	2 x 7	$\pm 0,99 \text{ mg/100 ml}$
Übersicht XXIII: Vergleich der Standardabweichungen s unter frei gewählter Kost, unter Standarddiät und unter Formeldiät (alle Angaben nach GRIEBSCHE und ZÖLLNER 1972) mit den Ergebnissen unserer modifizierten Formeldiät.			

Trotz der im Vergleich zu Formeldiätergebnissen großen Standardabweichungen unserer modifizierten Formeldiät scheint unser Modell doch empfindlich genug zu sein, die geringen Unterschiede in der Harnsäure senkenden Wirkung der verschiedenen Allopurinolzubereitungen zu erfassen. Gegen Ende des zweiten Versuchsabschnittes werden unter der Tablettenform (A) für die Gruppe I um $0,24 \text{ mg/100 ml}$ niedrigere Harnsäurespiegel erreicht als zum Ende des vierten Versuchsabschnittes unter der Allopurinolzubereitung (B) (17. VT: $3,61 \text{ mg/100 ml}$; 33. VT: $3,85 \text{ mg/100 ml}$). Gruppe II hat die niedrigeren Harnsäurespiegel auch unter der Tablettenform (A) am Ende des Versuches. Der Unterschied zur Zubereitung (B) im steady-state des zweiten Versuchsabschnittes beträgt $0,10 \text{ mg/100 ml}$ (17. VT: $3,74 \text{ mg/100 ml}$; 33. VT: $3,64 \text{ mg/100 ml}$). Obgleich diese Differenzen geringer sind als die mittleren Fehler der zugehörigen Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$ zwischen $\pm 0,330$ und $\pm 0,439 \text{ mg/100 ml}$) läßt sich

die unterschiedliche Harnsäure senkende Wirkung beider galenischen Zubereitungsformen im Paarvergleich statistisch sichern (Kap.: B IV 1.3.2.1.). Der Unterschied im 'Meßreihen-Vergleich' - 0,19 mg/100 ml niedrigere Werte für die Tablette (A) am 17. Versuchstag und 0,21 mg/100 ml Unterschied am 33. Versuchstag - war nicht signifikant.

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint es sinnvoll, nachfolgende, ähnlich gelagerte Experimente nicht mit zwei Meßgruppen durchzuführen, sondern alle Versuchsteilnehmer in einer Gruppe zur selben Zeit denselben Bedingungen zu unterwerfen, wie dies für den Paarvergleich am selben Individuum ausreichend ist.

Rechnerisch haben wir dieses Modell noch an unseren Ergebnissen durchgeprüft. Dazu haben wir die Meßergebnisse der Gruppe II im steady-state des zweiten und vierten Versuchsschnittes vertauscht, beide Gruppen hatten somit theoretisch am 17. Versuchstag das steady-state der Harnsäurespiegel unter der Tablettenform (A), am 33. Versuchstag das steady-state der Zubereitung (B). Der Unterschied zwischen den mittleren Harnsäureplasmaspiegeln unter den beiden galenischen Tablettenzubereitungen beträgt in diesem Modell 0,17 mg/100 ml (Mittelwert für Tablettenform A = 3,63 mg/100 ml; Mittelwert für Tablettenform B 3,80 mg/100 ml). Dieser Wert entspricht dem Mittelwert der beiden Differenzen, welche wir oben für den Paarvergleich angegeben haben (Gruppe I Δ = 0,24 mg/100 ml; Gruppe II Δ = 0,10 mg/100 ml). Der Vergleich der Paardifferenzen bestätigt in unserem Modell mit einem Prüfquotienten $t = 2,989$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 0,5 und 1 % die Signifikanz dieser Differenzen. Die Meßergebnisse und Rechenwege, die Grundlage dieser theoretischen Überlegungen sind, sind in Übersicht XXIV zusammengestellt.

Die statistischen Abweichungen vom Mittelwert werden in diesem Modell mit 0,248 mg/100 (Tablettenform (B)) und 0,264 mg/100 ml (Tablette (A)) deutlich geringer. Sie liegen in der Größenordnung der Ergebnisse mit Formeldiäten (vergl. Übersicht XXIII). Nur ist in diesem Modell ein Vorteil der Formeldiätversuche aufgegeben worden, nämlich mit wenig Versuchspersonen ein brauchbares Ergebnis zu erzielen (ZÖLLNER 1972). Es wäre daher sinnvoll, in einer anderen Versuchsanordnung die Versuchsteilnehmer in einer Gruppe zu belassen, ihre Zahl aber auf etwa zehn Personen zu beschränken.

VP- Nummer	Gruppe	Tablette A		Tablette B		Paardiff. - Vergleich
		VT	P _{Hsr}	VT	P _{Hsr}	$x_1 - x_2$
1	I	17	4,05	33	4,15	- 0,10
2	II	33	4,00	17	4,10	- 0,10
3	II	33	4,50	17	4,55	- 0,05
4	I	17	5,10	33	5,25	- 0,15
5	I	17	3,80	33	3,95	- 0,15
6	I	17	4,30	33	4,40	- 0,10
7	II	33	3,75	17	3,90	- 0,15
8	II	33	4,50	17	4,65	- 0,15
9	I	17	4,00	33	4,15	- 0,15
10	II	33	2,05	17	2,05	+ 0,00
11	II	33	3,00	17	3,15	- 0,15
12	I	17	2,00	33	2,10	- 0,10
13	I	17	2,05	33	2,95	- 0,90
14	II	33	3,65	17	3,80	- 0,15
Summe der x		50,75		53,15		2,40
$\bar{x}$		3,63		3,80		0,171
s		0,970		0,923		0,215
s^2_x		0,264		0,248		0,057
t						2,989

Übersicht XXIV: Vergleich der Harnsäurespiegel P_{Hsr} der Tablettenform (A) (Gruppe I am 17. Versuchstag, Gruppe II am 33. VT) mit den Werten der Tablettenform (B) (Gruppe I am 33. VT, Gruppe II am 17. VT). Prüfung der Paardifferenzen. Näheres siehe Text.

2. DISKUSSION DER DIÄT

2.1. Allgemeines

In der Einleitung haben wir die Brauchbarkeit unserer modifizierten Formeldiät - neben den rein mathematischen Ergebnissen - von drei weiteren Kriterien abhängig gemacht: Erstens sollte die modifizierte Formeldiät in unserer Ernährungsstudie in ihrer Zusammensetzung an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Purinstickstoff möglichst konstant sein. Zweitens sollte durch die Aufteilung der benötigten Kalorien - etwa ein Drittel der Kalorien auf die Fertigprodukte und zwei Drittel auf die Formeldiät - der modifizierten Formeldiät die Möglichkeit erhalten bleiben, in weitem Bereich bestimmte Relationen der Grundnahrungselemente zu einander für bestimmte Fragestellungen zu ermöglichen. Wir strebten ein Verhältnis von 25 % Eiweiß, 25 % Fett und 50 % Kohlenhydrate an. Drittens sollte die modifizierte Formeldiät leicht zuzubereiten sein. Außerdem interessiert uns noch das mit dem Geschmack der Diät einhergehende Durchhaltevermögen der Versuchsteilnehmer während des Ernährungsexperimentes.

2.2. Prüfung der Konstanz der Nahrungszusammensetzung

2.2.1. Purinstickstoff

Da wir in unserer Ernährungsstudie den Harnsäurestoffwechsel untersuchten, war für diese Fragestellung die Konstanz der Purinstickstoffzufuhr von entscheidender Bedeutung. Die als Ausgangsbasis zur Erstellung unseres Diätschemas benutzten Fertiggerichte (HIP-Produkte) wiesen mit Purinstickstoffmengen von $16,60 \pm 3,23$ mg pro Vorspeise und $74,5 \pm 4,59$ mg pro Hauptgericht

(Hauptmahlzeiten und Kaltmahlzeiten) recht große Schwankungen auf. Die Abweichungen vom Mittelwert betragen hierbei 19,5 % und 5,5 %. Mit der Aufstellung des Speiseplans für die Fertiggerichte (HIPPI) gelang es uns, die Abweichungen auf 0,9 % des Mittelwertes zu senken ($157,09 \pm 1,38$ mg Purinstickstoff pro Tag). Da alle weiteren Purinstickstoffmengen, die pro Tag außer den Fertiggerichten (HIPPI) noch zugeführt wurden, konstant waren (Formeldiät 'Müssli' $\hat{=}$ 28 mg pro Tag; RNA-Zulage = 343,6 mg pro Tag), bleibt bei den weiteren Betrachtungen der Diätstufen der mittlere Fehler der durchschnittlichen Purinstickstoffmengen absolut betrachtet gleich groß. Er verringert sich aber prozentual auf 0,26 % (vergl.: Tabelle 11).

Eine solche Genauigkeit ist kaum bei der Einwaage der RNA in die Oblatekapseln einzuhalten gewesen. Bei den dort eingewogenen 250 mg RNA entspricht die obige Abweichung von 0,26 % der kaum meßbaren Menge von 0,68 mg. Unter der Voraussetzung, daß die Purinstickstoffberechnungen für die Fertigmahlzeiten (HIPPI) stimmen (vergl.: Kap. B II 2.), ist die Forderung einer konstanten Purinstickstoffzufuhr mit unserer modifizierten Formeldiät optimal erfüllt.

2.2.2. Grundnahrungselemente

Das zweit wichtigste Kriterium bei der Betrachtung des Harnsäurestoffwechsels stellt eine konstante Eiweißzufuhr mit der Diät dar, wegen eines eventuellen Einflusses wechselnder Eiweißangebote an die Versuchspersonen auf die endogene Uratquote (BIEN et al 1953). Der Eiweißgehalt der Diätstufen erhöht sich von den Fertiggerichten (HIPPI-Mahlzeiten; Diätstufe I) über die Diätstufe II (Fertigprodukte; HIPPI-Gerichte plus Vollkornbrot) bis zur Ba-

sisdiät (Diätstufe III) von $70,96 \pm 1,18$ g über $75,34 \pm 1,18$ g auf $157,33 \pm 1,57$ g pro Tag. Die Abweichungen von den Mittelwerten nehmen zwar absolut zu, sinken aber prozentual von 1,7 % über 1,6 % auf 1,0 % ab. Die Ursache hierfür liegt darin, daß aufgrund des relativ geringen Kaloriengehaltes der Fertiggerichte der größte Anteil der täglichen Diät aus der Formeldiät ('Müssli') bestand. Bei einem mittleren Kalorienbedarf von 2502,5 kcal pro Tag, entfallen 886,86 kcal entsprechend 35 % auf die industriell hergestellten Fertigprodukte und 1615,64 kcal entsprechend 65 % auf die Formeldiät ('Müssli'). Da unsere Formeldiät in ihrer Zusammensetzung aber konstant ist (vergleiche Übersicht VII) werden durch den Zusatz der Formeldiät zu den Fertigprodukten die Abweichungen der Mittelwerte in den Diätstufen bis zur Basisdiät für den Eiweißgehalt immer geringer.

Der prozentuale Anteil von Eiweiß, bezogen auf die täglichen Gesamtkalorien der entsprechenden Diätstufe, sinkt von den eiweißreichen Fertiggerichten ('HIPP²-Mahlzeiten) mit $39,37 \pm 1,40$ % auf $25,85 \pm 0,26$ % in der Basisdiät ab. Auch hier werden in den Diätstufen die Abweichungen der Mittelwerte geringer (von $\pm 1,40$ % auf $\pm 0,26$ %).

Der stabilisierende Einfluß des großen Anteils der konstant zusammengesetzten Formeldiät an der täglichen Kost macht sich auch bei den beiden anderen Grundnahrungselementen bemerkbar. Der Fettgehalt der Diätstufen steigt von den Fertigmahlzeiten bis zur Basisdiät von $21,60 \pm 1,28$ g über $22,32 \pm 1,28$ g auf $67,51 \pm 1,02$ g. Der mittlere Fehler sinkt dabei von 6,4 % über 6,2 % auf 1,5 % des Mittelwertes ab. Der prozentuale Anteil der Fettgrammeinwaagen an den Diätstufen schwankt zwischen $27,00 \pm 1,31$ % (Fertiggerichte; Diätstufe I), $23,50 \pm 1,10$ % (Diätstufe II; Fertigprodukte) sowie $25,18 \pm 0,38$ % (Basisdiät;

Diätstufe III). Auch hier werden die geringsten Abweichungen vom Wochenmittel bei der Basisdiät festgestellt. Da die Formel-diät ('Missli') zu 53,0 % aus Kohlenhydraten bestand, mußte für dieses Nahrungselement der mittlere Fehler von den Fertig-gerichten ('HIPPI' -Mahlzeiten) zur Basisdiät besonders stark absinken. Dies kam uns sehr zustatten, da in der Diätstufe I die Schwankungsbreite des Wochenmittelwertes der Fertiggerichte für die Kohlenhydrate von den drei Grundnahrungselementen am größten war: $61,69 \pm 5,69$ g pro Tag ($\approx 9,2$ %). In der Basisdiät betrug die Abweichung nur noch $\pm 2,76$ g. Bei einem Mittelwert von 297,52 g entspricht dies 0,91 %. In der prozentualen Zusammen-setzung der Basisdiät beträgt der Anteil an Kohlenhydraten $48,94 \pm 0,45$ %.

2.2.3. Kalorien

Der Brennwert der Fertiggerichte ('HIPPI'-Gerichte) liegt im Wochenmittel des Speiseplans bei $742,86 \pm 29,70$ kcal nach Her-stellerangaben und bei $744,72 \pm 30,01$ kcal nach eigenen Berechnungen. Die Abweichungen von den Mittelwerten entsprechen 4 %. Entsprechend dem Aufbau der Diät - die nicht durch die Fertig-produkte gestellten Kalorien werden individuell durch die Formel-diät ausgeglichen - müssen in der Basisdiät die Mittelwerte der Kalorien pro Tag nach Herstellerangaben konstant sein, nämlich $2502,5 \pm 0,0$ kcal. Die entsprechenden eigenen Kalorienberechnungen liegen bei $2492,72$ kcal $\pm 1,19$ kcal. Diese Abweichung ent-spricht 0,043 % des Mittelwertes.

Eine Zusammenstellung, wie sich sowohl die Grammeinwaagen für die Grundnahrungselemente mit ihren Abweichungen als auch der prozentuale Anteil von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten an der täg-lichen Kost von den Fertigmahlzeiten ('HIPPI'-Gerichte, Diät-

stufe I) über die Fertigprodukte ('HIPP'-Gerichte plus Vollkornbrot; Diätstufe II) bis zur Basisdiät (Formeldiät plus Fertigprodukte; Diätstufe III) ändern, gibt noch einmal Tabelle 19 wieder. In Abbildung H haben wir die prozentuale Zusammensetzung der obigen Diätstufen sowie den zugehörigen Purinstickstoffgehalt aufgezeichnet.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß sowohl für den Purinstickstoffgehalt der Gesamtdiät (Basisdiät plus RNA-Zulage) als auch für die Einwaagen an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten der Basisdiät mit Abweichungen zwischen 1,5 % und 0,9 % des Mittelwertes der Grammeinwaagen eine sehr hohe Konstanz der Diätzusammensetzung erreicht wurde. Auch in der prozentualen Aufteilung der Basisdiät auf die Grundnahrungselemente (Eiweiß 26 %, Fett 25 %, Kohlenhydrate 49 %) sind die Abweichungen vom Wochenmittelwert mit 0,28 % bis 0,45 % äußerst gering. Erreicht wurde dieser hohe Grad der Konstanz der Basisdiät dadurch, daß zu den industriell vorgefertigten Produkten ('HIPP'-Gerichte und Vollkornbrot), die größeren Schwankungen in der Zusammensetzung unterlagen, immer eine größere Menge konstanter Diätbestandteile hinzugefügt wurde. Der gleichbleibende Purinstickstoffgehalt wurde somit durch die RNA-Zulage erwirkt, die konstante Zusammensetzung der modifizierten Formeldiät an Grundnahrungselementen ermöglichte vor allem der Zusatz der Formeldiät ('Müssli').

	Diätstufe	I	II	III
		Fertiggerichte HIPP-Gerichte	Fertiger. + Vollkornbrot	Basisdiät
	Wochenmittel in $g \bar{x} + s_{\bar{x}}$	70, 96 + 1, 18	75, 34 + 1, 18	157, 33 + 1, 57
Elweiß	$s_{\bar{x}}$ als Prozent von $\bar{x}$	1, 68	1, 57	1, 00
	Prozentualer Anteil an den Gesamt-kcal Wochenmittel $\bar{x} + s_{\bar{x}}$	39, 37 + 1, 40	35, 16 + 1, 07	25, 88 + 0, 28
	Wochenmittel in $g \bar{x} + s_{\bar{x}}$	21, 60 + 1, 38	22, 32 + 1, 38	67, 51 + 1, 02
Fett	$s_{\bar{x}}$ als Prozent von $\bar{x}$	6, 39	6, 18	1, 51
	Prozentualer Anteil an den Gesamt-kcal Wochenmittel $\bar{x} + s_{\bar{x}}$	27, 00 + 1, 31	23, 50 + 1, 10	25, 19 + 0, 38
	Wochenmittel in $g \bar{x} + s_{\bar{x}}$	61, 69 + 5, 69	89, 49 + 5, 69	297, 52 + 2, 76
Kohlenhydrate	$s_{\bar{x}}$ als Prozent von $\bar{x}$	9, 22	6, 36	0, 91
	Prozentualer Anteil an den Gesamt-kcal Wochenmittel $\bar{x} + s_{\bar{x}}$	33, 63 + 1, 89	41, 35 + 1, 44	48, 94 + 0, 45
	kcal nach eigenen Berechnungen $\bar{x} + s_{\bar{x}}$	744, 72 + 30, 01	883, 36 + 30, 01	2492, 72 + 1, 19
kcal	$s_{\bar{x}}$ als Prozent von $\bar{x}$	4, 03	3, 40	0, 05
	Purinstickstoff in $g \bar{x} + s_{\bar{x}}$	157, 09 + 1, 38	157, 09 + 1, 38	185, 09 + 1, 38
Purin- stick.	$s_{\bar{x}}$ als Prozent von $\bar{x}$	0, 89	0, 89	0, 75

Tabelle 19: Zusammenstellung der Zusammensetzung der Diätstufen I bis III

Angegeben sind die Wochenmittelwerte für E, F, KH, Kalorien und Purinstickstoff mit den zugehörigen mittleren Fehlern $s_{\bar{x}}$ sowie die prozentuale Zusammensetzung an E, F und KH.

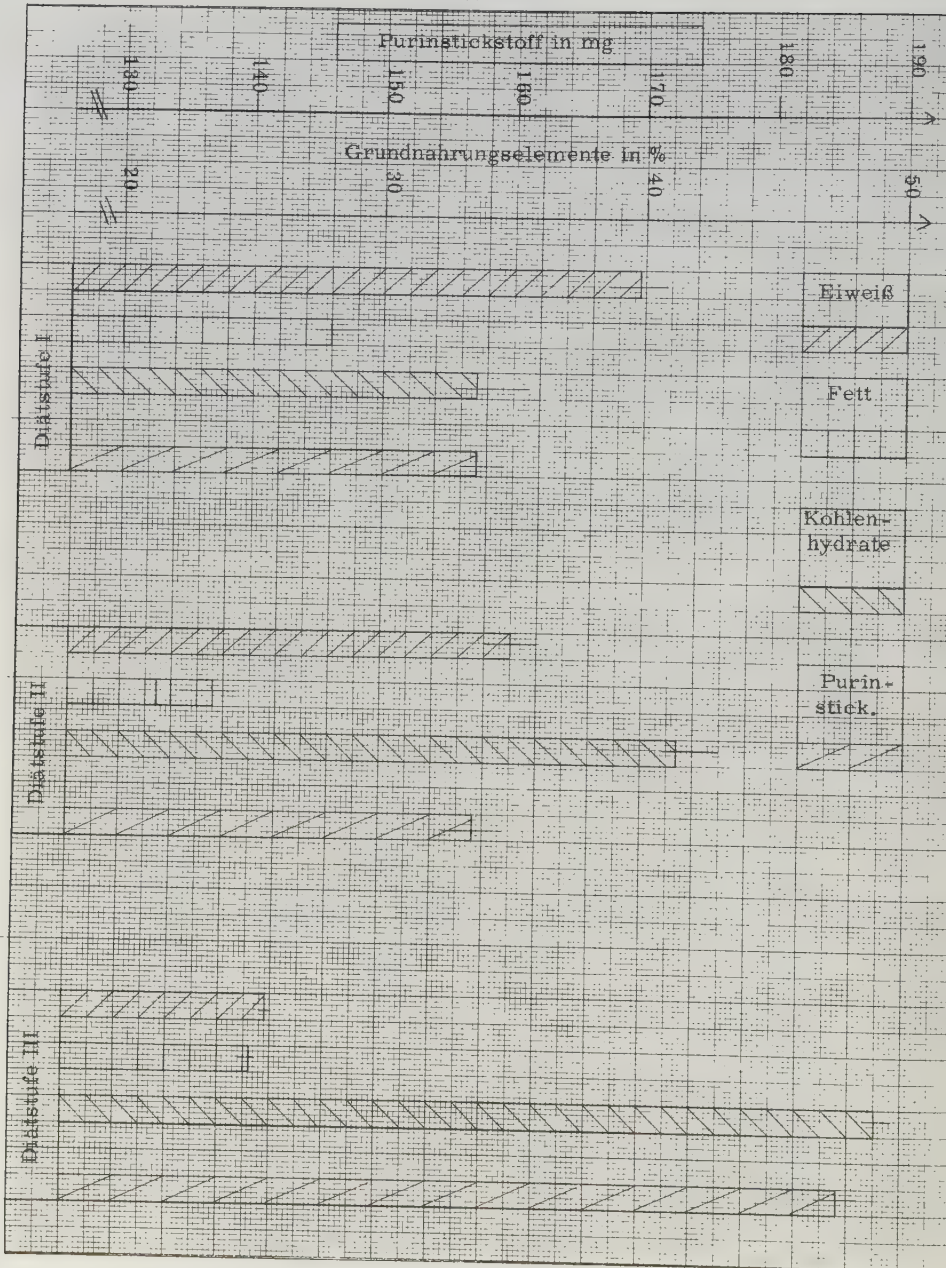


Abbildung H: Prozentuale Zusammensetzung der Diätstufen I bis III an Grundnahrungselementen, sowie der Gehalt an Purinstickstoff in Gramm.
Wochenmittelwerte mit mittlerem Fehler.

2.3. Variabilität unseres Ernährungsmodells

Die Aufteilung der Basisdiät zu 35 % der Kalorien auf industriell hergestellte Fertigprodukte und zu 65 % auf die Formeldiät hat zur Folge, daß unser Ernährungsmodell Variationsmöglichkeiten in der prozentualen Zusammensetzung an Grundnahrungsstoffen enthält. Dabei geht die Konstanz der täglichen Nahrungszusammensetzung in einem erarbeiteten Diätplan nicht verloren. Unsere modifizierte Formeldiät ist somit nicht auf das von uns benutzte Verhältnis von Eiweiß zu Fett zu Kohlenhydraten wie 26 zu 25 zu 49 festgelegt. Obgleich die Variationsmöglichkeiten der Fertiggerichte ('HIPF'-Mahlzeiten) beschränkt sind, wenn eine Konstanz für einen der vier von uns betrachteten Faktoren erreicht werden soll, läßt sich doch ein neues Ernährungsmodell dadurch aufbauen, daß wiederum die größeren Schwankungen in der Zusammensetzung der Fertigprodukte durch die Formeldiät ausgeglichen werden können. Andererseits erscheint es einfacher, die vorhandenen Änderungsmöglichkeiten in der Formeldiät selbst auszunutzen, indem zum Beispiel der Fettanteil durch Verminderung der zugegebenen Ölmenge herabgesetzt wird. Der Kalorienausgleich erfolgt dann zum Beispiel durch einen vermehrten Eiweißgehalt der Diät in Form von vermehrter Zugabe von Lactalbumin. An der technischen Herstellungsmöglichkeit der Formeldiät würde sich hierbei nichts ändern.

Natürlich ist auch jede andere Verschiebung in der Rezeptur der Formeldiät möglich.

2.4. Einfache Zubereitung unserer modifizierten Formeldiät

Auch die einfache Zubereitung einer reinen Formeldiät, vor allem im Hinblick auf eine individuell angepaßte Kalorienbilanz, bleibt unserer modifizierten Formeldiät erhalten. Praktisch ändert sich nur das Niveau, auf dem die verabreichte Nahrung dem Arbeitsumsatz individuell angepaßt wird. In einer reinen Formeldiät erfolgt dies direkt - jede Versuchsperson erhält so viel reines Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate, wie es ihrem Arbeitsumsatz entspricht -, bei unserer Ernährungsstudie erfolgt die Anpassung erst nach Abzug jener Kalorien vom Arbeitsumsatz, welche durch die industriell hergestellten Fertigprodukte gedeckt werden.

Auch für die Versuchsteilnehmer ergaben sich keine Schwierigkeiten in der Zubereitung ihrer Mahlzeiten. Die in Dosen abgepackten Fertiggerichte ('HIPPIE'-Mahlzeiten) konnten selbst warm gemacht werden (Hauptmahlzeiten) oder wurden kalt gegessen (Nachspeisen oder Kaltgerichte). Die einzelnen Chargen der Fertigprodukte waren für die Versuchsdauer ausreichend lange haltbar.

Da die Formeldiät in abgewogenen Portionen an die Versuchsteilnehmer abgegeben wurde, konnten auch hier keine Probleme auftreten. Die Formeldiät konnte gekühlt gelagert, jederzeit gegessen werden. Sie mußte jedoch pro Woche dreimal frisch hergestellt werden.

2.5. Geschmack der Diät

Aufgrund der Reichhaltigkeit unseres Speisenangebotes stellte es für die Versuchsteilnehmer keine Schwierigkeit dar, die modifizierte Formeldiät über die Dauer des Versuches einzuhalten. Während zu Beginn der Diät vor allem die schmackhaften Fertiggerichte großen Anklang fanden, und die Formeldiät als ungewohnte Ernährungsart abgelehnt wurde, änderte sich dies im Verlaufsverlauf. Trotz der Abwechslung, die der Speiseplan der Fertiggerichte bot, stellte sich, wohl auch weil einige Gerichte mehrfach in der Woche verwendet werden mußten, eine gewisse Gewöhnung an die Fertiggerichte und Eintönigkeit ein. Dagegen wurde die Formeldiät immer beliebter.

Allgemein wurde nur festgestellt, daß trotz des verabreichten Vollkornbrottes die Kautätigkeit während des Ernährungsexperimentes zu gering gewesen sei. Wir versuchten diesem Umstand zu begegnen, indem wir an die Versuchsteilnehmer kalorienarmes Kaugummi ausgaben.

3. EINSCHRÄNKUNG UNSERES ERNÄHRUNGS- MODELLS

3.1. Vorbemerkungen

Bei der Überlegung, welche Grenzen unserem Ernährungsmodell gesetzt sind, müssen wir zwischen zwei Ansatzpunkten der Kritik unterscheiden. Zum einen gilt es, die durch die RNA-Gabe erhöhten Plasmaharnsäurespiegel zu analysieren, und zum anderen müssen wir uns nach möglichen Fehlerquellen und den Anwendungsmöglichkeiten unserer modifizierten Formeldiät widmen.

3.2. Kritik der hyperurikämischen Plasmaharn- säurewerte

Um eine quantitativ große Wirkung unserer Allopurinolzubereitungen auf den Harnsäurespiegel zu erzielen, haben wir diese erst künstlich in den Bereich der Hyperurikämie gehoben (vergl. Kap.: B III 1.2.). Dies erfolgte durch Erhöhung der exogenen Uratquote. Die Plasmaharnsäurespiegel eines Gichtikers, welche wir nachahmen wollten, erhöhen sich aber vornehmlich durch Steigerung der endogenen Uratquote bzw. durch die Verminderung der Fähigkeit der Niere, die anfallende Harnsäure auszuscheiden. Unsere Harnsäurespiegel stellen somit nur eine exogene oder 'Pseudohyperurikämie' dar. Allopurinol wirkt aber auf einen künstlich, exogen erhöhten Plasmaharnsäurespiegel stärker als auf echte hyperurikämische Harnsäurewerte (GRÖBNER 1970). Die von uns unter den verschiedenen galenischen Zubereitungen des Pharmakons ermittelten Harnsäurespiegel liegen mit durchschnittlich 3,70 mg/100 ml somit tiefer als die mit äquivalenten Dosen Allopurinol beim Gichtiker zu erzielenden Werte.

3.3. Kritik an der Basisdiät

3.3.1. Allgemeines

Wie schon in Kapitel B II 2.2. aufgeführt, stieß die Bestimmung des Purinstickstoffgehaltes der Fertiggerichte trotz der Verwendung zweier Literaturangaben (HEUPKE und ROST 1950; Mc COUNCE and WIDDOWSON 1968) auf große Schwierigkeiten. Alle nachfolgenden Berechnungen über den Purinstickstoffgehalt der Diätstufen setzte aber die Ergebnisse dieser Bestimmungen als richtig voraus.

3.3.2. Kritik der Purinstickstoffberechnungen

Unter der Annahme, die Purinstickstoffberechnungen in der Tabelle 4 für das Gericht B 8 (Kalbsschnitten, 105,4 mg Purin-N) und für das Gericht B 2 (Gärtnerin-Ragout, 89,3 mg Purin-N), also für die beiden Fertiggerichte mit den größten Unterschieden der Literaturquellen (ausgenommen Gericht B 5, Rehbraten, vergl. Kap. B II 2.2.), lägen um 10 % zu hoch oder zu niedrig, ergibt sich für die neuen Purinstickstoffgehalte ein Unterschied von rund 20 mg Purinstickstoff (10,5 mg + 8,9 mg). Diese Differenz beträgt aber 13 % der täglich mit den Fertiggerichten zugeführten Purinstickstoffmengen und immer noch fast 4 % des mit der Gesamtdiät aufgenommenen Purinstickstoffs. Diese großen Auswirkungen relativ geringer Rechenabweichungen bei der Erstellung des Speiseplans könnten die relativ hohen Standardabweichungen unserer Ergebnisse mit erklären (vergl. Kap. B IV 1.3.1.).

3.3.3. Einschränkung des Anwendungsbereichs der Diät

Selbst bei der Unterstellung, unsere errechneten Purinstickstoffgehalte der Fertiggerichte stimmen, bleibt bezüglich des Purinstickstoffgehaltes der Diät ein Merkmal bestehen, welches unsere modifizierte Formeldiät von den anderen Diätformen unterscheidet. Unser Ernährungsmodell erlaubt es nur, mittels der Basisdiät eine konstante Purinstickstoffmenge zuzuführen, nicht aber einen purin-freien oder purinarmen Diätplan zu erarbeiten. Die modifizierte Formeldiät ist daher immer nur dort anzuwenden, wo es darauf ankommt, eine konstante Menge Purinstickstoff zu verabreichen, die eventuell durch RNA-Zulagen noch erhöht werden kann. Diese Voraussetzungen sind für das Studium solcher Pharmaka gegeben, die in die Harnsäuresynthese eingreifen, um erhöhte Plasmaharnsäurespiegel zu senken (wie Allopurinol als Xanthinoxidase-hemmer), oder aber für Urikosurika, welche unter hohen, konstanten Harnsäurespiegeln getestet werden sollen. Ein weiterer Anwendungsbereich, wenn auch mit denselben Einschränkungen wie oben, ist das Studium des Pyrimidinstoffwechsels unter konstanten Bedingungen.

Genauso wie der Purinstickstoffgehalt der modifizierten Formeldiät nur konstant gehalten werden kann, ist es nicht möglich, unsere Diätform zum Studium anderer Stoffwechselvorgänge eiweiß-, fett- oder kohlenhydratfrei zu gestalten. Es kann auch hier nur eine Konstanz der Grundnahrungselemente erreicht werden.

Wenn wir die obigen Ausführungen zusammenfassen, können wir feststellen, daß sich unsere modifizierte Formeldiät nicht zum Studium solcher Stoffwechselvorgänge eignet, deren Ablauf un-

ter fehlenden exogenen Einflüssen erforscht werden soll. Das Anwendungsgebiet unseres Ernährungsmodells liegt vielmehr in Belastungsstudien, bei denen dann bei paarweiser Anordnung der zu untersuchenden Meßergebnisse mit einem Versuchskollektiv von ungefähr zehn Versuchspersonen Aussagen guter Verlässlichkeit erreicht werden können.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es, die bisher verwendete reine, halbsynthetische Formeldiät durch Zugabe von industriell hergestellten, geschmacklich ansprechenden und in ihrer Zusammensetzung äußerst konstanten Fertiggerichten zu modifizieren, um die unerwünschten Nebeneffekte einer flüssigen Formeldiät zu reduzieren. Die Kalorien des Arbeitsumsatzes der Versuchspersonen wurden zu etwa 1/3 mittels industrieller Fertiggerichte gedeckt, zu etwa 2/3 mittels der Formeldiät. Zusätzlich wurde zur Erhöhung der Plasmaharnsäurespiegel Hefe-RNA verabreicht. Die Tauglichkeit des Ernährungsmodells wurde anhand der Verabreichung zweier galenischer Zubereitungen von Allopurinol (300 mg) zur Senkung der erhöhten Plasmaharnsäurespiegel geprüft.

An Ergebnissen konnten wir folgendes festhalten:

1. Die modifizierte Formeldiät erlaubt im Hinblick auf Purinstickstoff, Kohlenhydrate, Eiweiß und Fett eine äußerst konstante Ernährung der Versuchspersonen. Im Wochenmittel wurden verabreicht

185,09	± 1,38	mg	Purinstickstoff	
157,33	± 1,57	g	Eiweiß	(entsprechend 25,9 % der kcal)
67,51	± 1,02	g	Fett	(entsprechend 25,2 % der kcal)
297,52	± 2,76	g	Kohlenhydrate	(entsprechend 48,9 % der kcal)
2. Die modifizierte Formeldiät erlaubt in weitem Rahmen eine Variabilität im Hinblick auf die prozentuale Zusammensetzung an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten. Nicht möglich ist es hingegen, mit der von uns verwendeten Diätform ein Diätregime aufzustellen, in welchem die Versuchspersonen Purinstickstoff frei, Eiweiß frei, Kohlenhydrat frei oder Fett frei ernährt werden sollen.

3. Die modifizierte Formeldiät ist in der Lage, die äußerst geringen unterschiedlichen, Harnsäure senkenden Wirkungen der zwei galenischen Allopurinolzubereitungen zu erfassen (0,13 mg/100 ml Unterschied der Gruppe I zur Gruppe II am Ende des 2. Versuchsabschnittes bzw. 0,21 mg/100 ml Unterschied der Gruppe I zur Gruppe II am Ende des 4. Versuchsabschnittes). Die Differenz der Harnsäure senkenden Wirkung der Tablette (A) gegenüber der Tablette (B) läßt sich im Paarvergleich statistisch sichern.
4. Durch die abwechslungsreiche und geschmacklich ansprechende Kost stellte es keine Probleme dar, die Versuchspersonen über einen längeren Zeitraum (33 Tage) mit der modifizierten Formeldiät zu ernähren.

LITERATURVERZEICHNIS

AHRENS, E. H., jun.:

The use of liquid formula diets in metabolic studies: 15 years experience

In: Advances in metabolic disorder, Vol. 4, page 297 - 331

R. LEVINE and R. LUFT edit. Academic press. New York 1970

BENEDIKT, J. D., P. H. FORSHAM and D. STETTEN jr.:

The metabolism of uric acid in normal and gouty human, studied with the aid of isoptopic uric acid.

J. biol. Chem. 181, 183 (1949)

BIEN, E. J., T. F. YÜ, I. D. BENEDIKT,

A. B. GUTMAN and D. STETTEN:

The relation of dietary nitrogen consumption to the rate of uric acid synthesis in normal and gouty man.

J. clin. Invest. 32, 778 - 780 (1953)

BOUTHBY and DU BOIS

aus ALBRITTON, E. C. (Herausgeber):

Handbook of biological data: Standard values in nutrition and metabolism.

W. B. SAUNDERS, Philadelphia, 241 (1954)

BURIAN, R. und H. SCHUR:

Über die Stellung der Purinkörper im Stoffwechsel.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 80, 24 (1900)

BURIAN, R. und H. SCHUR:

Das quantitative Verhalten der menschlichen Harn-Purin-Ausscheidung

Pflügers Arch. ges. Physiol. 94, 273 (1903)

CALLOWAY, D. H.:

Safety of single cell protein as evaluated by human feeding trials at the university of California, Berkeley.

FAO / WHO / UNICEF protein advisory group

1969 meeting, Geneva

document 2.23/3

COUNCE, Mc, R. A. and E. M. WIDDOWSON:

The composition of foods

H. M. S. O. Band 176, 34 - 80 (1968)

DU BOIS, D. und E. F. DU BOIS:

Nommogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche

Arch. intern. Med. 17, 863 (1916)

ELION, G. B.:

Symposion on Allopurinol

Am. rheum. Diss. 25, 608 (1966)

ELION, G. B., A. KOVENSKY and G. H. HITCHINGS:

Metabolic studies of Allopurinol, an inhibitor of Xanthine-oxidase

Biochemical pharmacologie, Vol. 15, 863 - 880 (1966)

Pergamon Press Ltd

FOLIN and WU:

aus HAWK, OSER and SUMMERSON : Practical physiological chemistry

Blakiston Co., 12th edition, 506 (1949)

FRANKE, H.:

Manuskript und Vortrag

Thieme-Verlag Stuttgart, 52 - 59 (1969)

GRIEBSCHE, A. und N. ZÖLLNER:

Verhalten der Harnsäurespiegel im Plasma unter dosierter

Zufuhr von Nucleinsäuren

Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Med. 76,

849 - 853 (1970 a)

GRIEBSCHE, A. und N. ZÖLLNER:

Über die dosisabhängige Wirkung oral verabreichter DNA und RNA auf die Harnsäurespiegel und Harnsäureausscheidung des Gesunden und des Hyperurikämikers

Hoppe - Syler's Z. physiol. Chem. 351, 1297.-1298 (1970 b)

GRIEBSCHE, A. und N. ZÖLLNER:

Harnsäureplasmaspiegel und renale Harnsäureausscheidung bei Belastung mit Algen, einer purinreichen Eiweißquelle

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 173-177 (1971)

GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER:

Einfluß verschiedener Nahrungspurine auf den Harnsäure-
stoffwechsel

Vortrag auf den IX. Internationalen Ernährungskongreß
Mexico 1972

GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER:

Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süddeutschland.

Vergleich mit Ergebnissen vor zehn Jahren

Zeitschr. klinische Chem., klinische Biochem. 11. Jahrgang,
346 - 356 (1973)

GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER:

Effect of Ribonucleotides given orally on Uric Acid Production
in Man

Int. sympos. on purine metabolism in men,

Tel Aviv, June 17 - 24th 1973

In SPERLING, O., DE VRIES, A., WYNGARDEN, J. D. (Eds):

Advance in Exper. Med. Vol. 41 B, 443 - 449

New York: Plenum Press 1974

GRÖBNER, W., M. BERLIN und N. ZÖLLNER:

Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die endogene
und exogene Uratquote

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 847 - 849 (1970)

HAUBERGER, I.:

Verhalten der Plasmaharnsäure und der Harnsäureausscheidung
des Gesunden bei dosierter Zufuhr von Hefe-RNS unter den
Bedingungen einer Formeldiät

Dissertation, München (1972)

HAUPKE und ROST:

Was enthalten unsere Nahrungsmittel

Umschau Verlag Frankfurt, 54 - 92 (1950)

JAKOB, L.:

Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel und der Harnsäure-
ausscheidung bei dosierter Zufuhr von Purinen in Form von
Ribonucleinsäure unter den Bedingungen einer Standarddiät

Dissertation, München (1972)

KALCKAR, H. M. und J. SHAFRAN:

Differential spectrophotometry of purine compounds by means
of specific enzymes

J. biol. chem. 167, 429 (1947)

ZÖLLNER, N. und E. SCHATTENKIRCHNER:

Allopurinol in der Behandlung der Gicht und der Harnsäure-
mephrolithiasis

Dtsch. med. Wochenschrift, 92. Jahrgang, 14, 654 - 660
(1967)

ZÖLLNER, N., A. GRIEBSCH und W. GRÖBNER:

Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel
Ernährungsumschau 3, 79 - 82 (1972)

LEBENS LAUF

Geboren	22. 8. 1948 in Schwerte
Vater	Dr. med. Herbert Born, prakt. Arzt
Mutter	Anneliese Born, geb. Kroohs
Bildungsgang	1954 - 1958 Volksschule in Schwerte 1958 - 1967 städt. Gymnasium in Schwerte 1967 Beginn des Medizinstudiums in München, nach dem Physikum für zwei Semester Studium an der Universität Wien, im Sommer- semester 1974 medizinisches Staatsexamen an der Universität München. Dezember 1974 bis Dezember 1975 Medizinal- assistentenstelle am Kreiskrankenhaus Kitzingen. Ab Januar 1976 Grundwehrdienst bei der Bun- deswehr

